

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1932-1933

N°

491

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR
Frédéric RAMADIER

EXTERNE DES HOPITAUX

Né le 23 juillet 1906 à Serverette (Lozère)

**Splenomégalie hémolytique
familiale**

Président : M. le Professeur FIESSINGER

IMPRIMERIE « LABOR »
8, BOULEVARD DE VAUGIRARD, PARIS (XV°)

1933

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1932-1933

N°

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR
Frédéric RAMADIER

EXTERNE DES HOPITAUX

Né le 23 juillet 1906 à Serverette (Lozère)

**Splenomégalie hémolytique
familiale**

Président : M. le Professeur FIESSINGER

IMPRIMERIE « LABOR »
8, BOULEVARD DE VAUGIRARD, PARIS (XV°)

1933

I. — PROFESSEURS

LE DOYEN : M. BALTHAZARD

Anatomie	MM. ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	PROUST.
Physiologie	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BEAUDOIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	MARION.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques ..	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	LENORMANT.
Clinique chirurgicale	CUNEO.
	GREGOIRE.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie ..	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	Léon BERNARD.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte ..	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MAUCLAIRE.
	MULON.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

Neurologie et Psychiatrie	MM. ALAJOUANINE.
Pathologie médicale	AUBERTIN.
Pathologie médicale	BENARD Henri.
Pathologie chirurgicale	BROcq.
Pathologie médicale	BRULE.
Pharmacologie	BUSQUET.
Pathologie chirurgicale	CADENAT.
Pathologie médicale	CATHALA.
Pathologie médicale	CHABROL.
Physiologie	CHAILLEY-BERT.
Pathologie médicale	CHEVALLIER.
Physique	DOGNON.
Pathologie médicale	DONZELOT.
Obstétrique	ECALLE.
Urologie	FEY.
Bactériologie	GASTINEL.



Pathologie chirurgicale	GATELLIER.
Pathologie chirurgicale	de GAUDART d'ALLAINES.
Histologie	GIROUD.
Oto-rhino-laryngologie	HALPHEN.
Pathologie médicale	HARVIER.
Pharmacologie	HAZARD.
Anatomie pathologique	HUGUENIN.
Pathologie médicale	HUTINEL.
Hygiène	JOANNON.
Chimie biologique	LABBE (Henri).
Pathologie médicale	LAROCHE (Guy).
Pathologie chirurgicale	LEVEUF.
Neuro-psychiatrie	LEVY-VALENSI.
Pathologie médicale	LIAN.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Pathologie médicale	MOREAU.
Pathologie chirurgicale	MOULONGUET.
Pathologie chirurgicale	MOURE.
Anatomie pathologique	OBERLING.
Anatomie	OLIVIER.
Médecine légale	PIEDELIEVRE.
Obstétrique	PORTES.
Pathologie chirurgicale	QUENU.
Physiologie	RICHE.
Chimie biologique	SANNIE.
Dermatologie et syphiligraphie	SEZARY.
Pathologie expérimentale et comparée	TROISIER.
Pathologie médicale	VALLERY-RADOT (Pasteur).
Obstétrique	VAUDESCAL.
Ophthalmologie	VELTER.
Obstétrique	VIGNES.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

Obstétrique	MM.
Anatomie pathologique	LEQUEUX.
Parasitologie	LEROUX.
Histologie	NEVEU-LEMAIRE.
Physique	RETTERRER.
	ZIMMERN.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE

ANNEXE, A TITRE PERMANENT

Clinique médicale	MM.
Clinique médicale	ABRAMI.
Clinique médicale	CHIRAY.
Clinique chirurgicale	DUVOIR.
Clinique chirurgicale	BASSET.
Clinique chirurgicale	CHEVASSU.
Clinique chirurgicale	HEITZ-BOYER.
Clinique chirurgicale	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale	SCHWARTZ.
Clinique obstétricale	LE LORIER.
Clinique obstétricale	LEVY-SOLAL.
Clinique obstétricale	METZGER.
Clinique obstétricale	GUENIOT.

V. — CHARGES DE COURS

Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes....	MM. MAUCLAIRE, Professeur sans chaire.
Stomatologie	FREY.
Education physique	CHAILLEY-BERT, agrégé.
Radiologie clinique	LEDoux-LEBARD.
Puériculture	WEIL-HALLE.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

En témoignage de ma profonde affection et de ma reconnaissance pour tous les sacrifices qu'elle a faits pour moi.

A MON MAITRE

M. le Professeur Noël FIESSINGER

Médecin de l'Hôpital La Charité

Professeur de Pathologie Expérimentale

*qui a été l'instigateur de ce travail et
qui m'a fait le grand honneur d'accepter
la présidence de cette thèse. En témoi-
gnage de ma respectueuse reconnais-
sance et de ma profonde admiration.*

A la mémoire de mon cousin
le Docteur Henri RAMADIER

Ancien interne des Hôpitaux de Paris
Chirurgien des Hôpitaux d'Orléans

A mon cousin le Docteur Jacques RAMADIER
Oto-rhino-laryngologiste des Hôpitaux de Paris

A TOUS LES MIENS ET A MES AMIS

A MES MAITRES
DANS LES HOPITAUX DE PARIS

M. le Professeur LEJARS (*in memoriam*),
Professeur de clinique chirurgicale

M. le Professeur BESANÇON,
Professeur de clinique médicale

EXTERNAT :

M. le Docteur BRUHL,
Médecin de l'Hôpital Bichat

M. le Docteur ABRAMI,
Professeur agrégé

M. le Docteur DESMAREST,
Professeur agrégé
Chirurgien des Hôpitaux

M. le Docteur MÉTIVET,
Chirurgien des Hôpitaux

M. le Docteur RICHET,
Professeur agrégé

M. le Docteur CHABROL,
Professeur agrégé

M. le Docteur VIGNES,
Professeur agrégé
Accoucheur des Hôpitaux

M. le Professeur FIESSINGER,
Professeur de Pathologie expérimentale
Médecin de l'Hôpital La Charité

A MES AUTRES MAITRES
DANS LES HOPITAUX DE PARIS

M. le Docteur René DUBOIS,

Ancien chef de clinique chirurgicale à la Faculté

M. le Docteur Paul RENAULT,

Chef de laboratoire à l'Hôpital Saint-Louis

M. le Docteur Henri OLIVIER,

Assistant du Professeur Fiessinger

INTRODUCTION

La question des ictères hémolytiques congénitaux étudiée par de nombreux auteurs depuis longtemps est toujours à l'ordre du jour.

C'est Minkowski qui, le premier, en 1900, fixa l'entité morbide de cette affection; il décrivit l'existence d'un ictère avec grosse rate, anémie, urobilinurie, mais son étude ne se rapporte qu'à une observation.

Depuis, les publications ont été nombreuses, en France et à l'étranger, mais il faut arriver aux études du Professeur Chauffard, en 1907, pour voir considérablement s'étendre le chapitre des ictères hémolytiques congénitaux. Il retrouve les mêmes caractères signalés par Minkowski, mais il montre que l'ictère hémolytique congénital est une maladie très autonome, et découvre une nouveau stigmate sanguin, la fragilité globulaire. La même année, le Professeur Chauffard et son élève, le Professeur Fiessinger découvrent encore les hématies granuleuses.

Enfin, une troisième période s'est ouverte en 1911, qui marque le début de l'ère chirurgicale de cette affection. Très rapidement d'ailleurs, cette idée de la splénectomie se diffuse et, depuis lors, la plupart des publications enregistrent de merveilleux succès thérapeutiques.

Tel est donc, à peu près, l'état actuel de la question, maladie très autonome, caractérisée par un ictère avec anémie, fragilité globulaire, hématies granuleuses, grosse rate, curable par la splénectomie.

Ce cadre nous a paru beaucoup trop étroit, car à côté de cette entité morbide bien définie, où le syndrome clinique et hématologique est net et au complet, les cas sont nombreux où l'affection se présente différemment, et où les symptômes sont variables. Le polymorphisme clinique est extrême; et nous insisterons tout spécialement sur ces formes morbides, réalisant de véritables formes de transition, et caractérisées uniquement parfois, et exclusivement, à défaut d'ictère ou d'anémie, par la présence d'une grosse rate; le syndrome sanguin passant au second plan.

Et, dans tous ces cas, la constance de cette hypertrophie splénique, s'opposant aux variations de l'ictère, de l'anémie ou du syndrome sanguin, semble bien constituer la notion dominante de l'affection et, à elle seule, lui donner son caractère familial. Notion essentielle, qui semble bien prouver que ce qui est héréditaire, ce n'est pas la maladie, c'est la lésion. Nous aurons donc pour but, dans ce travail, de décrire les « Splénomégalies hémolytiques familiales ».

Et, d'emblée, nous éliminons les autres splénomégalies chroniques et qui peuvent être familiales, telles que la maladie de Gaucher. C'est là, en effet, un type très différent de splénomégalie; considéré par les uns comme un épithélioma (Gaucher), comme un endothéliome par d'autres (Collier) ou comme une simple hyperplasie du tissu réticulé par d'autres, il est certain que le processus de cette affection ne reste pas localisé à la rate, mais qu'il atteint le foie, la moelle osseuse, les ganglions. C'est une toute autre maladie qui ne pourrait rappeler

celle qui nous intéressera que par la présence de la grosse rate et par son caractère familial.

Mais avant d'entreprendre cette étude, qu'il nous soit permis de remercier les Maîtres dont nous avons l'honneur d'être l'élève et qui ont tant fait pour notre instruction médicale. Les Docteurs Bruhl et Métivet, les Professeurs agrégés Abrami, Richet, Desmarets, Chabrol, Vignes, le Professeur Fiessinger, dont nous avons été l'externe, ont été pour nous des maîtres incomparables.

Avec bienveillance, avec beaucoup de sollicitude et de sympathie, ils ont toujours essayé de nous inculquer le meilleur de leur science. Auprès d'eux, nous avons passé des heures particulièrement agréables et fécondes en enseignement. Qu'ils veuillent bien trouver ici l'expression de notre grande admiration et de notre respectueuse sympathie.

Nous tenons, en outre, à remercier particulièrement le Docteur René Dubois, ancien chef de clinique chirurgicale à la Faculté, qui nous a toujours prodigué d'une façon si cordiale et bienveillante son aide et ses conseils.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

Observation personnelle — Mme S...

Trois cas familiaux. — La mère

1^{er} cas :

Mme S..., âgée de 34 ans, sans profession et mère d'une fille de 14 ans, est entrée dans le service du P^r Fiessinger le 26 septembre 1932 pour des crises douloureuses à répétition de l'hypocondre droit.

Son faciès et ses téguments sont pâles, très légèrement ictériques; ce qui attire l'attention d'emblée, c'est plutôt la pâleur.

Les premières crises douloureuses remontent au 24 décembre 1931. Jusqu'à cette date, état général parfait; la malade était entièrement ignorante de sa maladie, elle ne s'inquiétait pas de sa pâleur habituelle, d'autant moins que dans sa famille, sa mère et sa fille avaient elles aussi le même teint.

Donc, première crise douloureuse le 24 décembre 1931, à type de colique hépatique, qui dure huit jours. Depuis cette époque, jusqu'au jour d'entrée de la malade, les crises n'ont cessé de se répéter, et en l'espace de neuf mois, la malade en accuse une quinzaine, toujours de plus en plus rapprochées et toujours avec les mêmes caractères de douleur sourde et profonde de l'hypocondre droit, peu irradiante, durant 8 à 10 jours. La dernière crise, plus violente, a motivé l'entrée de la malade à l'hôpital; elle n'a été calmée que par la morphine.

Quant à l'ictère, il n'a jamais été prononcé; la malade est plus pâle qu'ictérique.

Par contre, l'état général durant cette période de neuf mois, s'est fortement altéré; la fatigue a été de plus en plus marquée, l'amaigrissement a été de 10 kilos; l'anémie s'est prononcée; en ville,

contre elle, on a essayé d'agir par trois transfusions, sans résultat.

Au total, répétition des phénomènes douloureux de l'hypocondre droit, altération de l'état général avec anémie et amaigrissement de 10 kilos, tels sont les troubles qui amènent la malade.

Dans les antécédents personnels, on retrouve chez cette malade une jeunesse fragile et délicate. Dès l'âge de 12 ans, elle fut pour sa pâleur amenée à consulter à l'hôpital des « Enfants-Malades » et là, au cours de l'examen on découvre une grosse rate. Toujours depuis, la malade s'est vue atteinte de cette grosse rate.

Par ailleurs, vie à peu près normale. Les règles apparaissent tardivement à 18 ans. Puis la malade se marie, et à 20 ans devient mère d'une petite fille après une grossesse normale.

Dans les antécédents héréditaires et collatéraux, on trouve :

— un frère mort à la guerre, qui ne fut jamais examiné, mais qui, aux dires de la malade, présentait le teint de pâleur classique dans la famille;

— plusieurs autres frères et sœurs, morts en bas âge;

— la mère, Mme D..., encore vivante, a 63 ans; elle est pâle, mais plus nettement ictérique (V. son observation).

— la fille même de la malade, âgée de 14 ans, qui présente, elle aussi, cet aspect pâle et une grosse rate (13×9 cm.).

A l'examen de notre malade, on découvre

— une très grosse rate, de 13×15 cm. qui déborde très largement le rebord costal et qu'on sent en avant dure et peu douloureuse;

— un foie, légèrement augmenté de volume, de 13 cm. sur la ligne mamelonnaire, et qui est douloureux;

— enfin, très légèrement à droite de la ligne médiane, à hauteur de l'ombilic, on sent une masse qu'on prend d'abord pour une vésicule. Cette masse est en effet très antérieure, on la voit même sous la peau à jour frisant, elle se mobilise facilement avec la respiration; elle est très douloureuse d'autre part, mais il suffit d'une palpation légère pour en apprécier la dureté, le volume, les dimensions de 10 cm. sur 8.

Quant aux autres appareils, ils sont normaux; cœur et pou-

mons normaux, réflexes normaux, on ne retrouve aucun stigmate de spécificité héréditaire.

La T. A. est à $5 \frac{1}{2}$ - $12 \frac{1}{2}$. Les urines contiennent une grosse quantité d'urobiline. Le temps de saignement est de 10 minutes; le signe du lacet est négatif. (V. examen de labo.)

Ce n'est qu'ultérieurement, le 3 octobre 1932, que le diagnostic exact de la masse abdominale fut posé. Malgré les sédatifs belladonnés, la glace abdominale, on vit cette masse abdominale persister sans température, allongeant son grand axe transversalement. C'est le Pr Fiessinger qui souleva l'hypothèse d'une néoformation pylorique, diagnostic qui fut d'abord vérifié radiographiquement et secondairement au moment de l'intervention (splénectomie).

La grand'mère

2^e cas :

Mme D... a été examinée le 29 septembre 1932; elle est âgée de 63 ans et exerce encore le dur métier de blanchisseuse. Elle ne souffre pas actuellement et ce n'est que sur notre demande, et en raison d'un long passé douloureux, qu'elle s'est prêtée à l'examen.

D'emblée on est frappé par son teint jaune clair et un subictère très net des conjonctives et des muqueuses, qui aux dires de la malade ont existé toute sa vie de façon constante et variable. Ce subictère, chez elle, est beaucoup plus net que chez sa fille,

Voici l'histoire de Mme D...; elle se résume essentiellement en crises de coliques hépatiques successives.

La première de ces crises remonte à l'âge de 38 ans et survint à la suite d'une grossesse; elle fut très douloureuse, et dura trois à quatre jours. Par la suite, les crises se répétèrent; largement espacées entre elles, et survenant seulement tous les quatre ou cinq ans. On en compte au total cinq ou six. Elles furent moins douloureuses que la première et ne duraient que trois ou quatre heures.

Il est à noter d'autre part, à 41 ans, un phlegmon du cou, qui fut assez important si l'on en juge par les cicatrices opératoires.

D'autre part, à chacun des épisodes difficiles de la vie de cette malade, correspondait une accentuation très nette de son ictère. Il s'est accentué à chacune de ses grossesses, au moment des crises

douloureuses, à l'époque du phlegmon du cou; et même fréquemment en période menstruelle, il paraissait plus net.

Par ailleurs, la vie sociale de cette malade fut des plus normales. Elle a eu cinq grossesses, dont quatre filles et un garçon :

— le garçon, tué à la guerre, mais très pâle, paraît-il, ne fut jamais examiné;

— une fille morte à 21 mois;

— une autre, morte à 22 ans, de suites de couches;

— une troisième, morte à 34 ans, pulmonaire;

— la quatrième, enfin, actuellement hospitalisée.

Rien dans les antécédents héréditaires.

Quant à l'examen, en dehors de l'ictère déjà noté, on trouve : une énorme rate, qui mesure sur la ligne axillaire 20 cm., un foie qui n'est pas gros.

Au cœur, un dédoublement du deuxième bruit.

Pouls à 100.

T. A. à 19-8.

Signe du lacet positif.

Temps de saignement : 8 minutes.

(V. examen de labo).

Mlle S..., fille

3^e cas :

Mlle S..., âgée de 14 ans, a été examinée sur notre demande. C'est une fillette pâle, mais bien développée pour son âge, et qui a eu une enfance normale. Elle a marché à 11 mois, elle a été réglée à 13 ans. *

A l'examen, un seul fait à signaler : c'est la splénomégalie. Elle a en effet une grosse rate, palpable, et dépassant le rebord costal, non douloureuse. Elle mesure 13 cm. 9. (V. examen de labo.)

	Glob. rouges	Glob. blancs	Rétic.	Hémog.	Poly. Neut.	Poly. Eos.	Gd Mono.	Moy. Mono.	Lympho.
Le 27 sept. 1932	2.100.000	4.100	3	45	86	2	6	4	0
Le 25 oct. 1932	2.050.000	5.200	3,7		80	1	8	8	3

GALACTOSURIE PROVOQUEE

1 — 37 — 8,25	0,00 — 0,304
2 — 41 — indosable	
3 — 202 — 1,1	0,00 — 0,112
4 — 170 — indosable	
350	0,416

Le 29 sept. 1932

URINES

Chlorures	8,78
Pig. biliaires	0
Ac. biliaires	0
Urobilin	+++ +

Cholestérine	1,45 %
Urée	0,30 %
B. W.	negatif

Indice de la ré. plasmatique	3,6
Rose bengale	2,6
Van d. Bergh	direct retardé

H ₁	H ₂	H ₃
56	46	38 S.T.
58	44	34 S.D.

Résist. glob....

surcharge pigmentaire;
congestion intense des cordons
de Biliroth;
légère sclérose.

A La Coupe de la Rate

APRES SPLENECTOMIE

Glob. Roug.	Glob. Bl.	Hémogl.	Poly Neut.	Poly Eos.	Gd mono.	Moy. mono	Lympho.
2.800.000	19.000	2 %	82	1	5	7	7
2.700.000	21.000	1,7 %	Anisocytose, macro. +++				

Le 3 nov. 32.....

Le 6 nov. 32.....

Van d. Bergh — réaction directe — 0,95 très retardée. I. B. P. = 2,4

Mme D.,, gd-mère, 63 ans

	Glob. Roug.	Glob. Bl.	Rétic.	Poly. Neut.	Poly. Eos.	Gd. Mono.	Moy. mono.	Lympho.
Le 30 octobre 1932.....	2.480.000	4.250	2,9	85	0	3	10	2
Le 30 octobre 1932.....	Sang total				H ₁ 58		H ₂ 56	H ₃ 50
	Sang déplasmatisé				H ₁ 48		H ₂ 46	H ₃ 34
	Anisocytose + +							
	Macrocytose + + +							
Le 4 novembre 1932....	Sang déplasmatisé				H ₁ au-dessus 58		H ₂ 62	H ₃ 54
	I. B. P. — 4.							
	V. d. B. — directe retardée.							
	Cholestérine 1 gr. 34 0/00.							
	B. W = négatif.							
	Urines							
	Chlorures							11 gr. 35 0/00
	Pigments biliaires							0
	Acides biliaires							0
	Urobiline							traces

	Glob. rouges	Glob. blancs	Rétic.	Poly. Neut.	Poly Ess.	Poly Bas.	Gd Mono.	Moy. Mono.	Lympho.
Le 1 ^{er} octobre.....	4.000.000	5.100	4,2	71	0	0	5	23	1

PAS D'ANISOCYTOSE

Hymans V. d. B. indirecte.....	7								
I. B. P.	9,2								
Résist. Glob. ——— Sang total.....	H ₁ 48	H ₂ 44	H ₃						

G. R. n'hémolysant pas ds le plasma de la mère, agglutinant et hémolysant légèrement ds le plasma de la gd-mère.

	Sang déplas.								
Le 14 nov. 1932 —→	Sang total	H ₁ 58	H ₂ 52	H ₃ 44					

I. B. P. 8,84
V. d. B. directe retardée à 5.

B. W — négatif.
Urobilinurie ++

Cette famille est donc intéressante; où l'on peut étudier sur les trois membres vivants touchant trois générations, le même syndrome hémolytique sans doute, mais avec des variantes, l'ictère étant très net chez la grand'mère, très peu net chez la mère, et nul chez la fille.

A remarquer aussi la différence de tolérance de la maladie par chacun des membres; la grand'mère, malgré ses crises douloureuses, ayant toujours mené une vie dure et de travail; la mère toujours très fragile, la fille qui a 14 ans, et qui n'a jamais présenté aucune fatigue.

A noter les différences dans la formule sanguine, avec plus ou moins d'anémie, selon les cas; toujours une fragilité globulaire.

Et enfin la persistance dans tous les cas de la splénomégalie, seul témoin clinique chez la fille de la maladie familiale.

OBSERVATION II

Observation de Debré. — Lamy. — Mlle Baudry
(Soc. Méd. Hôp., 18 juin 1926.)

Sept cas familiaux

1^{er} cas :

Le petit Georges L..., âgé de 12 ans, entre à l'hôpital le 17 décembre 1925, avec le diagnostic de méningite. Depuis quatre jours, il souffre de céphalée violente à début brusque, suivie de vomissement. Mais à l'examen, le diagnostic de méningite ne tient pas : pas de symptôme de réaction méningée.

Par contre, ce qui frappe dès l'abord, c'est la pâleur extrême de l'enfant. Ce symptôme est, affirme-t-on, d'apparition récente; l'enfant, jusqu'au début de sa maladie, avait un teint absolument normal, rosé, et ne présentait aucun signe d'anémie.

L'examen somatique montre en outre :

- un foie volumineux débordant de cinq travers de doigt;
- une *splénomégalie* très considérable et dure.

C'est par l'interrogatoire de la mère et sur la notion très importante des antécédents qu'on fut amené à penser au diagnostic de syndrome hémolytique de Minkowski-Chauffard, qui fut confirmé par les divers examens :

Sang : G. R. 900.000; Hémoglobine 20 %; valeur globulaire 1,1; G. B. 7.500.

Equilibre : Poly-neutro 56; Eosino 1; Gd. mono 6; Moy. mono 17; Lympho 20.

Anisocytose, poïkilocytose; polychromatophilie des hématies.

Résistance globulaire un peu diminuée :

H₁ 52; H₂ 48; H₃ 34

Urobiline en quantité notable dans les urines et dans le sérum (130 mmgr. par litre d'urine, 10 mmgr. dans le sérum). B. W +

Soumis à un traitement simple au *protoxalate de fer* à la dose de 0 gr. 30 par jour en ingestion, l'enfant fut amélioré en quelques jours et avec une rapidité surprenante l'anémie disparut. Le fait, frappant au simple examen, est confirmé par les numérations :

Le 18 déc.	G. R.	900.000,	Hémoglobine 20 %,	Val. globulaire 1,11
Le 22 déc.	G. R.	1.950.000,	Hémoglobine 40 %,	Glob. blancs 6.000
Le 24 déc.	G. R.	2.380.000,	Hémoglobine 50 %,	Glob. blancs 7.800
Le 10 janv.	G. R.	3.800.000,	Hémoglobine 75 %,	Glob. blancs 7.200

Points intéressants à noter :

- la brutalité du début, avec crise de déglobulisation;
- la rapidité de la réparation avec les seuls effets du fer;
- l'apparition du subictère trois semaines seulement après le début de la maladie et disparu par la suite;
- B. W. +

2^e cas :

La mère du petit Georges L..., normale jusqu'à 14 ans, a eu à cet âge des crises de colique hépatique s'accompagnant d'un ictère très foncé. Elle a présenté deux autres crises, à 15 ans et à 18. Dans l'intervalle, elle est toujours restée subictérique, sans crises douloureuses. A plusieurs reprises, notamment au début de ses trois grossesses, elle a présenté des crises d'anémie extrême. Par période, dix à douze fois par an, son ictère s'accroît. *A l'examen :*

— *rate énorme*, haute de 24 cm. et un peu douloureuse;

— les examens de sang et urine ont fourni les résultats indiqués plus loin.

De ses trois enfants, le 1^{er} est Georges, le 2^e Odette, le 3^e Jean.

3^e cas :

Odette, 8 ans; n'a jamais eu d'ictère, ni d'anémie. B. W. + mais elle présente une *grosse rate* qui débord de 3 cm. le rebord costal et un foie un peu gros qui débord de 2 cm. le rebord costal.

4^e cas :

Jean, 3 ans; a toujours eu du subictère, avec des périodes d'anémie marquée et une *rate très volumineuse* qui débord l'ombilic en bas et en dedans.

5^e cas :

L'oncle maternel de Georges, présente un ictère chronique; le diagnostic d'ictère hémolytique a été porté en 1913 par le P^r N. Fiessinger. — B. W. négatif.

Il a une *grosse rate* qui atteint l'ombilic en bas et en dedans.

L'examen de ses deux enfants fournit les renseignements suivants :

6^e cas :

Gaston, 18 ans; subictère net et *rate volumineuse*; foie qui débord de 5 cm.

7^e cas :

Louis, 16 ans, ni jaune, ni anémique; *rate percutable sur 4 cm.*

Formules sanguines (22 décembre).

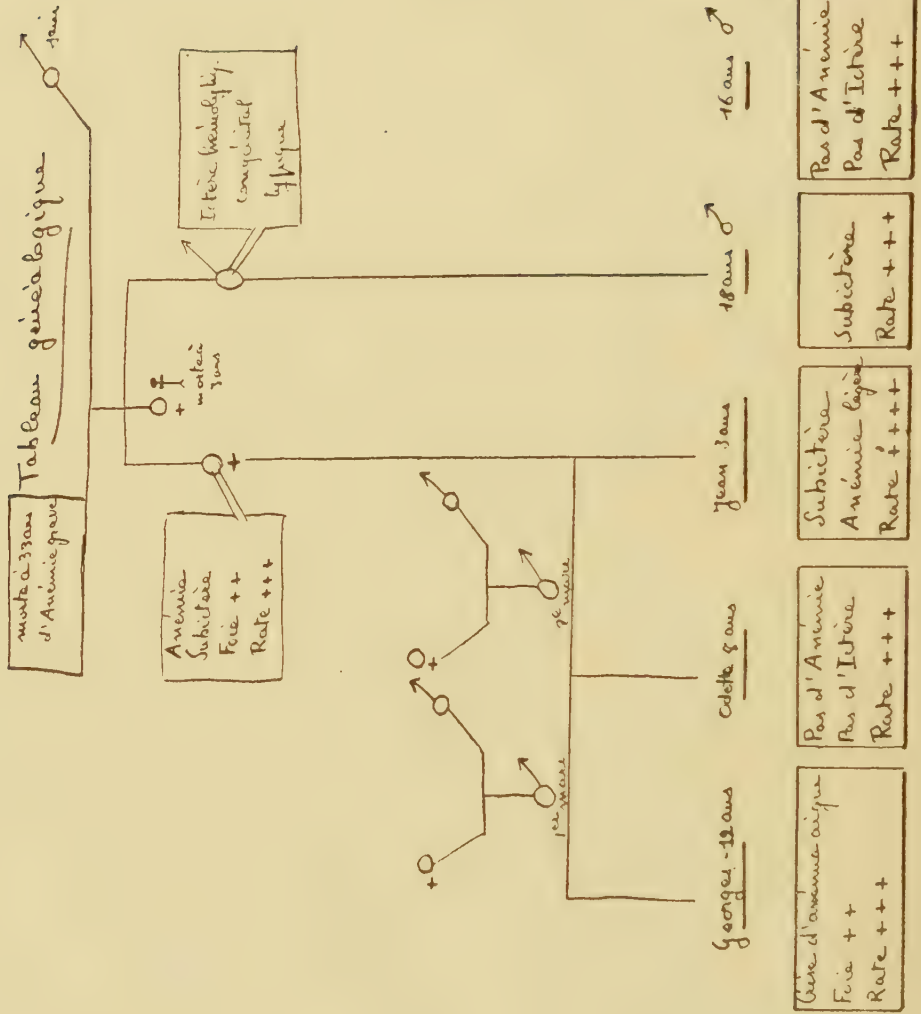
<i>La mère</i>	G. R. 3.300.000, Hémoglobine 70 %; Val. globulaire 1,06; G. B. 3.500; Poly-neutro: 73; Gd et moy. mono 11; Lympho : 13; Eosino 3; Résistance globulaire H ₁ 48; H ₂ 44; H ₃ 36.
<i>Odette</i>	G. R. 4.040.000, Hémoglobine 80 %; Val. globulaire 0,98; G. B. 8.000; Poly-neutro 57; Moy. mono 20; Gd mono 1; Lymphocytes 21; Eosino 1; Résistance globulaire H ₁ 46; H ₂ 42; H ₃ 34
<i>Jean</i>	G. R. 3.170.000, Hémoglobine 60; Val. globulaire 0,94; G. B. 3.500; Poly 46; Mono 22; Lympho 28; Eosino 4.

On peut donc observer dans cette famille une véritable gamme de troubles ou de lésions se rattachant à l'ictère hémolytique. — Les crises d'anémie ont une intensité variable; mais chez tous ces sujets se trouve un signe capital : l'augmentation de volume de la rate. — Et chez un d'entre eux, la fillette de 8 ans, il n'existe aucun trouble morbide, que cette splénomégalie apparue dans ce cas comme le symptôme en quelque sorte avant-coureur de toute la série. De plus, cette splénomégalie se retrouve constamment et toujours, indépendamment d'avec l'anémie ou l'ictère, ou en concomitance, avec un volume considérable.

Cette observation montre donc bien sous quels aspects différents peut se présenter dans une même famille la maladie hémolytique, depuis les formes complètes et typiques, jusqu'aux simples anémies splénomégales, formes dégradées de l'ictère hémolytique congénital.

Il faut insister sur le caractère vraiment familial que prend la maladie dans ces cas, dont le substratum fondamental paraît être la splénopathie.

A propos de la syphilis, le B. W. fut pratiqué chez le



petit Georges, sa mère et sa sœur. Il fut faiblement positif.

OBSERVATION III

Chauffard et Troisier

Deux cas familiaux

1^{er} cas :

Mme E... appartient à une famille où les « pâles » sont nombreux. L'oncle maternel, mort de vieillesse, est resté très pâle toute sa vie. Un fils de cet oncle est depuis sa naissance très pâle et un peu jaune, mais, vivant en province, il n'a pu être examiné.

Mme E... a toujours été pâle et anémique. Son enfance fut difficile, débile, mais sans maladie. A 9 ans, à la suite d'une chute, on remarque une jaunisse légère. Depuis cette époque, l'ictère est très variable avec les émotions, la température, la fatigue. A 18 ans, elle a eu de violentes crises à type de colique vésiculaire qui se répétèrent tous les ans et qui étaient améliorées à Vichy. Puis nouvelle crise plus violente, qui motive l'examen :

On trouve une rate énorme, de 20 cm. dans son grand diamètre oblique, un foie normal, une vésicule non douloureuse et non perceptible; rien au cœur ni aux poumons; pas d'urobiline.

Sang : Hémoglobine 50 % ; G. R. 2.622.000 ; G. B. 9.900 ; Résist. glob. H₁ 0,68 ; H₂ 0,52 ; Hématies granuleuses 8 ; poly-neutro 76 ; éos. 5 ; baso 5 ; mononucléaires 18.

2^e cas :

Son fils Robert ; a eu une jeunesse très difficile, a marché à 19 mois. Aspect chlorotique. A 18 ans, encore aspect infantile, taille 1m. 53 ; il est chétif, sourd-muet. Son teint est très anémique ; seules les conjonctives sont subictériques. Rate de 12 cm. $\times 22$; foie normal ; pas d'urobiline.

Sang : Hémoglobine 60 % ; G. R. 3.960.000 ; G. B. 14.800 ; Hématies granul. 15.

OBSERVATION IV

Thèse de Pouymayou

Trois cas familiaux

Il s'agit de trois membres d'une même famille : le père et ses deux enfants.

1^{er} cas :

Le père; ictérique; l'apparition de son ictère remontait à l'âge de 18 ans. Une fièvre typhoïde grave en fut le point de départ. Les téguments et les muqueuses étaient fortement colorés; les selles étaient normales. Le foie était un peu gros, *la rate énorme*. L'examen de sang révélait une anémie modérée, des altérations morphologiques des hématies. La résistance globulaire était diminuée, le début de l'hémolyse se produisant dans des solutions à 9 °/°. Pas d'autoagglutination des hématies.

2^e cas :

Le fils; chez lui, l'ictère s'était installé à 14 ans, à la suite d'un épisode aigu fébrile. Le foie était normal; *la rate visible* sous la peau descendait dans la fosse iliaque. L'examen hématologique fournissait des résultats comparables à ceux du père. L'évolution de l'affection se poursuivait lentement.

3^e cas :

La fille; âgée de 25 ans, était ictérique depuis son jeune âge. La *splénomégalie* était considérable. Pas de signes d'intoxication biliaire. Les recherches hématologiques aboutissaient au même résultat; cependant la fragilité globulaire, quoique évidente, était moins marquée.

OBSERVATION V

Landouzy et Gougerot

Tuberculose?

Il s'agit d'un domestique âgé de 38 ans, et atteint de phthisie pulmonaire à la période de ramollissement. A l'examen, on trouve en plus :

— une *très grosse rate*, un foie débordant de deux travers de doigts, un léger subictère des conjonctives, de la pâleur des téguments et des muqueuses; la Résistance globulaire était diminuée, H_1 0,54; hématies granuleuses 25 %; globules rouges 1.050.000; hémoglobine 10 %.

On fait un traitement au protoxalate de fer et l'on voit évoluer parallèlement et favorablement la toxi-infection bacillaire, l'anémie et le syndrome hémolytique.

Ce syndrome hématique est-il dû à la tuberculose qui, depuis longtemps, infecte le malade? Cette observation soulève en tout cas l'hypothèse de l'origine tuberculeuse de certains syndromes hémolytiques.

OBSERVATION VI

de Fournier

M. B..., âgé de 45 ans, est entré à l'hôpital Saint-Louis, dans le service du *Pr* Gaucher, le 4 décembre 1909 pour des ulcérations de jambe inguérissables, et aussi parce que son ventre a augmenté de volume et qu'il se sent fatigué.

L'examen de ce malade révèle des ulcérations, une splénomégalie, et un ictère. Ces ulcérations ont l'aspect de gommes spécifiques ulcérées; le bord est irrégulier, taillé à pic; le fond est rouge sombre. A la jambe droite, on trouve deux ulcères à la partie externe et un troisième à la partie interne, au-dessous de la mal-

léole, de la dimension d'une pièce de cinq francs. A la jambe gauche, un ulcère long de 15 cm. Ces ulcérations ont débuté à l'âge de 13 ans, insidieusement par de petites plaques violettes, qui se sont ulcérées. Elles n'ont jamais guéri complètement. Elles se sont reproduites depuis cet âge de façon irrégulière, sans que le malade ait présenté de trace de varices.

En 1904, Fournier affirma que ces plaies, par leur aspect et leur configuration, étaient de nature syphilitique. Le traitement mercuriel apporta à différentes reprises une amélioration qui était comme une nouvelle preuve de leur nature.

Dans les antécédents du malade : père vivant; mère morte, a eu onze grossesses (quatre fausses-couches, trois enfants morts en bas âge, quatre vivants). De plus, « tous ces enfants ont toujours eu, aux dires du médecin, le foie malade; ils ont le teint jaune; ils ont tous une grosse rate; ils ont toujours été malades ».

Enfin, le malade qui fait l'objet de cette observation, a eu une enfance très difficile; toujours chétif, il a marché très tard; il a été affecté d'incontinence d'urine jusqu'à 12 ans; il a toujours été jaune, depuis sa naissance, mais plus nettement à certaines époques.

Comme stigmates de spécificité, il présente en outre une voûte palatine en plein cintre, un maxillaire inférieur dépourvu de dents, depuis l'âge de 18 ans, et un ensemble de stigmates oculaires, reliquat d'une chorio-rétinite centrale diffuse. Enfin, un Wassermann très positif : $H_0 - H_0 - H_0 - H_3$ à deux reprises et avec plusieurs antigènes.

La *splénomégalie* est très considérable; la rate descendant dans la fosse iliaque et débordant la ligne médiane. Elle est longue de 21 cm., large de 16 à 20 cm. Ces dimensions sont celles reconnues à l'arrivée du malade à l'hôpital. Elles se sont considérablement réduites à la suite d'un traitement intensif. Au bout d'un mois et demi de traitement, CyHg intra-veineux, cette rate mesure 12 cm. et les ulcères de jambe diminuent d'étendue.

L'ictère présente tous les signes de l'ictère hémolytique. Il est acholurique; les urines et le sérum contiennent une grosse proportion d'urobiline.

Sang : G. R. 2.300.000; G. B. 22.000; Poly-neutro 61; baso 1; Eos. 3. Grands et moyens mononucléaires 11, Lympho

14, Formes de transition 10. Très nombreuses hématies granuleuses, anisocytose, polychromatophilie.

Fragilité globulaire { Sg. T. → Hémolyse initiale à 52, totale à 44
Sg. D. → Hémolyse initiale à 56, totale à 48

Voici le résultat des divers examens, à la suite du traitement :

Après deux mois de traitement :

G.R. 3.450.000, Poly-neutro 64, Mononucléaires 14, Lympho 16, Eos. 2

G.B. 12.000, Formes de transition 3, Mastzellen 1.

Résistance globulaire { Sg. T → Hémolyse initiale à 52, totale à 44.
Sg. D → — 56, — 48.

Après six mois (2^e séjour à l'hôpital) :

G.R. 2.100.000, Poly-neutro 62, Mononucléaires 12, Lympho 10, Eos. 4

G.B. 8.500, Formes de transition 8, Mastzellen 2.

Observation personnelle

Malade, âgé de 50 ans, se présente le 15 janvier 1933 pour un ictère des téguments et des muqueuses, et en apportant une feuille de température datant du 23 novembre 1932 et sur laquelle est inscrite une courbe oscillant entre 38 et 40°.

La profession du malade est celle de maître de courses. Il fait courir à Paris l'été, en Vendée l'hiver; et de la sorte il est soumis à une vie active, avec voyages fréquents et stations prolongées sur le champ de course.

L'ictère qu'il présente est un ictère de l'enfance, peu prononcé, mais variable, plus net l'hiver habituellement; plus net aussi à l'occasion d'un récent épisode grippal.

Le malade n'a jamais souffert; jamais de crises douloureuses à type de colique hépatique, tout au plus quelques vagues troubles digestifs, avec parfois sensation de crampe épigastrique.

Par contre, il est à noter de la dyspnée au moindre effort, des palpitations.

De plus, à l'âge de 26 ans, à signaler une fièvre typhoïde; c'est à cette occasion qu'on trouve pour la première fois la grosse rate.

Depuis, cette splénomégalie a toujours existé, constamment volumineuse, avec des périodes de plus et de moins.

Rien dans les antécédents familiaux. A l'examen, on décèle :

— un *rétrécissement mitral* = thrill, roulement présystolique et dédoublement du 2^e bruit.

— *grosse rate* de 16 cm. $\times$ 22 cm.; foie normal.

— Sang : G.R. : 2.200.000; G.B. 3.500; Réticulo : 3,8 %

Poly. neutro 59 %; Eos. 1; baso. 0; grand mono 3; moyen mono 12; lympho 20.

Macrocytose, microcytose, polychromatophilie; Métamyélo, 5 %.

OBSERVATION VII

Lemaire, P^r à Louvain.

(*Syphilis*)

Mme X..., paysanne, mariée, 37 ans, sans antécédents héréditaires ou collatéraux.

A 14 ans, une crise de *R.A.A.* Elle contracte la syphilis entre 20 et 25 ans.

Elle a eu deux enfants, une fille et un fils, et a fait deux fausses couches. B. W. + + +.

Elle se présente à l'examen pour une anémie grave avec splénomégalie (1905). Puis amélioration incomplète (1906). Depuis lors chaque année, au printemps ou à l'automne, l'anémie reprend une allure grave par crise de deux à trois mois. En même temps, la rate augmente de volume et occupe la presque totalité de l'hémi-abdomen gauche.

Durant 8 ans, la malade n'eut jamais d'ictère. Mais amaigrissement de 20 kilos. En 1913, vue pour la première fois par le P^r Lemaire, elle présente une anémie marquée avec léger subictère des conjonctives, *rate très grosse* débordant l'ombilic dans tous les sens (22 $\times$ 16) dont la surface est lisse, ferme, indolore. Urobilinurie. Foie impalpable.

Sang G. R. 1.870.000; G.B. 2.087; Hémoglobine 35 %; Neutrophiles 43,7; Eos. 1,2.

Le 3 février 1913 : Lymphocytes 47; monocytes 8,1; Myélocyte 0; Résist. globulaire H_1 0,56, H_2 0,48. Anisocytose avec microcytose et poïkilocytose.

De février 1913 au 21 mai 1913, pas de traitement actif et simple cure d'expectation.

Cependant, une amélioration se produit; anémie moindre, diminution de la splénomégalie 19×13 .

On intervient à ce moment par un traitement spécifique au *néo-salvarsan*. Progressivement l'amélioration s'accroît; en janvier 1914 la rate n'est plus palpable; l'anémie est à 4.000.000, la Résist. globulaire est à H_1 0,44, H_2 0,32, l'Hémoglobine à 70 %.

OBSERVATION VIII

Heilmann P.

Il s'agit d'une malade de 35 ans, qui a fait plusieurs crises d'ictère; la première il y a 20 ans, la deuxième il y a 10 ans. Elle a été soignée pour anémie avec état syncopal; on a même soupçonné une anémie pernicieuse.

Elle a eu six enfants, l'un est mort à 20 ans de ce qu'on a appelé un « endurcissement de la rate ». Les autres vont bien. Les parents sont âgés de 70 ans.

Elle s'est présentée pour anémie avec ictère et mauvais état général. La rate est énorme touchant l'ombilic. L'ictère varie d'un jour à l'autre. B. W. négatif. Un traitement au novare de quatre semaines n'amène pas de modifications.

Sang : G.R. = 2.000.000; G.B. 2.800; microcytes nombreux, anisocytose, polychromasie.

Hémoglobine 35 %; Résistance globulaire débute à 38.

La splénectomie est difficile à cause d'adhérences et périsplénite. Il y eut même à l'intervention ouverture de la plèvre. La mort se produisit en quelques jours.

A l'autopsie : anémie de tous les organes; moelle rouge, active; hémosidérose du foie; calculs biliaires, nuriformes et noirs. Rate, 660 gr., mesure 21 cm. $\times 11,5 \times 7$.

OBSERVATION IX

Mac Millan

5 cas dans 3 générations

1^{er} cas :

Mme C. B..., 56 ans, présente un gros foie et une grosse rate depuis l'enfance. Elle se plaint de « crises de foie ».

- Son grand-père, qui se plaignait de troubles du foie, présentait une grosse rate. Il est mort à 70 ans de pneumonie.
- La grand'mère morte à 90 ans.
- Le père est décédé à 32 ans du foie.
- La mère est vivante à 76 ans.
- Oncle et tante paternels sont morts du foie.
- Un autre oncle est mort d'un abcès de la rate.

« Ils avaient tous une grosse rate ».

La malade a eu trois enfants qui sont morts dans l'enfance.. Deux de ses filles sont vivantes, une qui a 30 ans a été cholécystectomisée à 29 ans, l'autre qui a 29 ans a été splénectomisée en 1926.

A l'examen, la rate déborde de 4 travers de doigts, le foie de 2 travers de doigts, avec grosse vésicule.

Sang : G.R. 4.120.000; Hémog. 60 %; anisocytose et poïkilocytose marquées. Réticulocytes 30 %; H₁ à 0,6, H₂ à 0,4. B. W. négatif. Urobilinurie. Stercobiline dans les matières.

2^e cas :

R. R. J..., 6 ans, est le petit-fils de Mme C. B. Il a une grosse rate, dure et mobile, qui déborde de cinq travers de doigt. Il a présenté des crises d'ictère par rétention avec gros foie débordant de deux travers de doigt.

Sang : G. R. 3.650.000; 50 % d'hémoglobine; anisocytose,

I

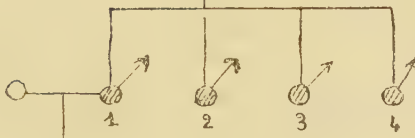


1 — mort de pneumonie. Grosse rate. Tr. hépatique.

II

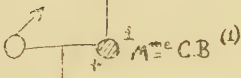


III



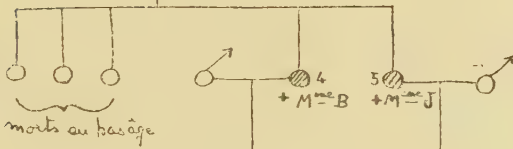
1 — mort, 32 ans. Tr. du foie. Grosse rate.
2 — mort, 54 ans. Tr. du foie. Grosse rate.
3 — 61. Abscès de la rate. Tr. du foie.
4 — 63. Grosse rate.

IV



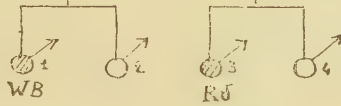
1 — 56 ans. Gros foie. Grosse rate.

V



1, 2, 3, morts en bas âge.
4, 30 ans. Cholécystectomie à 25 ans.
5, Splénectomie à 26.

VI



1 — Gros foie. Grosse rate.
2 — A 9 mois, rachitisme.
3 — Grosse rate. Gros foie.
4 ?

poïkilocytose, 1.100.000 plaquettes; l'hémolyse commence à 0,7, elle est complète à 0,5. Réticulocytes 34 %. B.W. négatif.

3^e cas :

W. S. B... Enfant de 8 ans, la *rate* déborde de deux travers de doigt. Le foie déborde de un travers de doigt; comme le précédent, crises d'ictère par rétention avec décoloration des selles, et subictère.

Sang : G.R. 3.100.000; hémoglobine 60 %, anisocytose, poïkilocytose; réticulo 20 %; 990.000 plaquettes; hémolyse commence à 0,58, est complète à 0,36. B.W. et cuti négatifs.

4^e cas :

Mme J. B...; elle est la fille de *Mme C. B.* et la mère de *W. S. B.* Elle a subi une cholécystectomie au cours d'une attaque de douleur, et on a trouvé des calculs dans la vésicule. La *rate* était palpable, mais débordait à peine le rebord costal.

Sang : G.R. 4.200.000; Hémog. 80 %; Hémolyse commence à 0,45, est complète à 0,30. B.W. négatif.

5^e cas :

Mme L. R. J..., fille de *Mme C. B.* et mère de *R. R. J.*; un peu anémique et jaune par intermittence; sa *rate* est très grosse.

Sang : G.R. 2.900.000; résistance globulaire nettement abaissée.

La splénectomie permet de retirer une *rate* de un kilo.

OBSERVATION X

Observation de G. W. Norris et T. M. Mac Millan

4 cas dans 2 générations

S. T..., une fille de 18 ans, vient consulter pour des douleurs de l'hypocondre droit. Sa famille a toujours remarqué qu'elle est

jaune, et dès sa naissance on a noté une splénomégalie. Jusqu'à l'âge de 14 ans, aucun accident pathologique notable. A cette époque, les douleurs siégeant sous le rebord costal droit, sans irradiations et sans troubles digestifs avaient un caractère pungitif. Rares et irrégulières au début, elles sont devenues plus fréquentes.

Dans l'intervalle des douleurs, la malade a la sensation de plénitude et ballonnement épigastrique après les repas. Enfin, au cours des poussées douloureuses, l'ictère fonce.

Dans les antécédents : mère morte avec une grosse rate, ainsi que la sœur de sa mère. Et les deux frères de la malade présentent les mêmes signes.

A l'examen : ictère, grosse rate.

Sang : Hémoglobine 75 % ; G. R. 2.600.000.

Au cours de ce premier examen, la malade était en poussée douloureuse abdominale, l'ictère était très marqué, et la fragilité globulaire était extrême, comme elle ne le fut à aucun moment.

Un deuxième examen, pratiqué quelques jours plus tard, alors que la malade n'était plus jaune, donna :

Hémoglobine 80 % ; G. R. 3.240.000 ; G. B. 8.000 ; Réticulo 19 % ; hématies nucléées en abondance ; normob. ; polychromatophiles.

Résistance globulaire : l'hémolyse commence à 63, est complète à 45.

Temps de coagulation, 4 minutes. Urobilinurie.

H. V. d. Bergh très positive à 3,2 et la normale étant à 0,6.

Pendant son séjour à l'hôpital, la malade fit deux crises douloureuses avec intervalle de 10 jours. On décide une *splénectomie*.

Trois jours après, l'ictère a disparu. Deux semaines après, H. v. d. Bergh à 0,6.

Hémoglobine 75 % ; G. R. 3.200.000 ; G. B. 12.000.

Réticulo 0,4 % ; pas d'hématies nucléées, mais hématies d'aspect normal mais de dimensions variables.

Résistance globulaire presque normale.

Plus tard, l'hémolyse est redevenue comme précédemment ; elle commence à 63, elle est complète à 45 ; elle n'est donc pas influencée par l'opération.

Les douleurs ayant disparu complètement, on enlève quand même la vésicule qui est d'aspect normal, « mais qui contenait deux tout petits calculs insignifiants incapables de produire une colique hépatique ».

La sœur de la mère de la malade et les deux frères de la malade ne se sont pas prêtés à un examen complet et suivi. Cependant on a pu noter chez tous les trois : *une grosse rate*, un ictère peu marqué, une anémie légère. Et chez tous les trois, l'hémolyse commençait à 63 et était complète à 42,5.

OBSERVATION XI

Beutler

Trois cas familiaux

1^{re} observation, le 16 février 1923 :

Il s'agit d'une enfant de 7 ans qui, brusquement, présente un malaise avec température, douleurs généralisées et pâleur.

A l'examen : on note un souffle systolique à la pointe; une *grosse rate* dépassant de 8 cm. le rebord costal; le bord inférieur du foie est palpable.

Sang : Erythrocytes 1.800.000; hémoglobine 30 %; index 0,9; leucocytes 12.500.

Anisocytose; polychromatophilie; B. W. ++.

Urobiline +.

L'amélioration se produit en une huitaine de jours; l'état général s'améliora, le syndrome sanguin aussi (érythrocytes 4.800.000; hémoglobine 68 %) mais la *grosse rate* persista. Un nouveau B. W. fut pratiqué, et fut négatif. Il n'y eut pas d'ictère, mais seulement un léger subictère des conjonctives.

2^e observation :

Huit jours après l'entrée de l'enfant à la clinique, la mère et la sœur se présentent pour le même syndrome, pâleur, température élevée, 38°-39°.

a) *La fille*; 14 ans, légèrement subictérique.

A l'examen : un souffle systolique de la pointe; une grosse rate.

Sang : Erythrocytes 1.900.000; Hémoglobine 38 %; leucocytes 3.900; index 1; Anisocytose, B. W. +++; urobiline +.

Aggravation le jour suivant; transfusion de 500 cc., sérum physiologique.

Mort. A l'autopsie : rate : 905 gr. Périssplénite. Pulpe dure et violette, moelle osseuse rouge sombre; thymus 29 gr.; hémorragies pleurales et péricardique.

b) *La mère*; 44 ans; est examinée le même jour que sa fille de 14 ans, et prise comme elle du même syndrome, pâleur, température à 39°.

C'est une femme très pâle, très abattue, très légèrement subictérique.

A l'examen : souffle systolique; foie normal;

— la rate atteint la ligne médiane et l'épine iliaque.

Sang : Erythrocytes 2.050.000; hémoglobine 45 %; index 1,1; leucocytes 3.500; B. W. ++, R. G. H₁ 0,62; H₂ 0,34; Anisocytose, polychromatophilie; Urobiline +.

Le lendemain du jour d'entrée, nouvelle aggravation.

Erythrocytes 1.800.000; Hémoglobine 30 %; index 0,8; leucocytes 2.800.

Puis amélioration, surtout du tableau hématologique.

Erythrocytes 5.700.000; mais la splénomégalie persiste.

Trois, mois, quatre mois et dix mois après, le syndrome hémato-légique était normal; seule la résistance globulaire était abaissée; il n'y avait pas d'ictère mais la *splénomégalie persistait*.

c) *L'entourage*. Dans la famille, il faut encore citer aux dires des malades : le grand-père maternel, qui a toujours été pâle et un peu ictérique, et une tante qui avait une rate augmentée de volume et douloureuse, sans ictère.

Telle est l'observation d'un ictère hémolytique dans une même famille, et dont le premier symptôme fut une

crise hémolytique brutale, avec température et anémie. Les épidémicités de grippe, les angines, les accouchements sont autant de causes de crise.

A noter de plus la constance du souffle systolique, et surtout la positivité du Wassermann en cette période de crise, lequel devint négatif ultérieurement. D'ailleurs B. W. négatif chez le père des enfants malades.

D'autres auteurs rapportent des cas semblables de crises hémolytiques :

SCHLECHT (*Sitzung der Kieler medizinischen Gesellschaft*, 1913) rapporte le même fait survenant dans la même famille :

— Brusquement, une jeune enfant de 10 ans présenta une température élevée et les signes du « collapsus médullaire ».

— Le jeune frère, 7 ans, présenta quatre jours après le même tableau.

Dans les deux cas, il s'agissait d'un ictère hémolytique.

GOTZKY et ISAAC (*Fol. Hæmatol. Arch.*, 1914, p. 128), rapportent l'observation d'une famille de quatre membres, dont deux frères en même temps ont été frappés de température et maux de gorge, avec tableau de « collapsus médullaire ». La maladie a évolué normalement par la suite, où, à part des périodes où la diminution de la résistance globulaire, la splénomégalie persistante, et une anémie plus ou moins marquée, il n'existait aucun phénomène hémolytique.

MEULENGRACHT (Leipzig, 1922), a communiqué que, dans deux de ses cas, les aggravations de ces cas chroniques se sont produites en même temps, et il dit que « les aggravations aiguës des véritables crises hémolytiques sont dues probablement à des infections, en s'associant peut-être avec d'autres facteurs étiologiques ».

Au point de vue étiologique, il invoque soit la spécificité, mais le B. W. devint négatif par la suite, soit plutôt une épidémie (grippe, angine, état infectieux).

Au point de vue diagnostique : il met en garde contre le diagnostic de leucémie myéloïde (mère et 2^e fille) et contre le diagnos-

tic de leucémie lymphatique (exemple de la fille aînée où à l'autopsie on a trouvé un état thymo-lymphatique).

OBSERVATION XII

(J. Huber (résumée))

M. A..., 22 ans, électricien, se plaint de troubles de la vue, éblouissements et brouillard devant les yeux.

A son entrée à l'hôpital, ce qui frappe, c'est un subictère que le malade rapporte à sa naissance : son père comme lui a le teint jaune; un de ses oncles serait également jaune.

A l'examen : foie normal, mais *rate dure* et hypertrophiée, dépassant le rebord costal; elle est mobile et non douloureuse.

En faveur de la Σ : Pupille gauche dilatée, ne réagissant pas à la lumière.

Wassermann : positif.

Sang : Hématies granuleuses 12 à 15 %; Hémoglobine 80 %; G. R. 3.500.000; G. B. 9.500; polynucléaires 70 %; lymphocytes 20 %; moy. mono. 10.

Inefficacité du traitement au néo-salvarsan.

OBSERVATION XIII

Hittmair — *Folia Hæmato*

Cinq cas dans une même famille

Hittmair rapporte le fait suivant :

Un enfant était atteint de varicelle; en cours de maladie, il devint très pâle. Le médecin, effrayé par sa pâleur, fit faire un examen de sang au laboratoire. La préparation, après coloration, montra tous les signes d'une anémie grave, hypochrome, avec des globules rouges très petits; on supposa qu'il s'agissait d'une anémie

hémolyt. familiale. Une consultation fut décidée : l'homme qui ouvrit la porte était un homme franchement ictérique; il s'agissait du grand-père de l'enfant. On remarqua aussi derrière la porte une femme d'une pâleur jaunâtre; c'était la mère de l'enfant.

Le diagnostic sanguin était confirmé.

On fut ainsi amené à examiner tous les membres de la famille, le grand-père, la mère et les trois enfants.

1° *Le grand-père, 64 ans :*

Il est jaune, mais ictère variable, qui s'accentue au froid, à la fatigue; son enfance a été difficile, il ne fut jamais bien portant jusqu'à son développement complet. A 20 ans, « hydrophobie »; à 30 ans, alopécie sans cause; épistaxis fréquents. Son foie est normal.

Sa rate est palpable sur deux travers de doigts.

Sang : Nombreux réticulocytes; petits érythrocytes; microcytes 3 à 5 μ ; nombreux thrombocytes.

Lymphocytes 12 %; lymphoïdocytes 4 %; réticulocytes 6 %; Myélo 4 %; bâtonnets 3 %; éos. 2 %.

2° *Mère, 36 ans.*

Pâleur citron depuis son enfance; avait un ictère à sa naissance; son ictère est également variable; s'accentue avec le froid, les émotions, la rougeole. Elle fit à 15 ans un abcès amygdalien et depuis des angines à répétition avec ictère. Elle fit à 16 ans une première crise douloureuse biliaire, avec grosse *rate*. Ses accouchements furent normaux.

Mais elle souffre toujours de la région hépatique.

A chaque variation de l'ictère, correspond une augmentation de volume de la *rate*.

Sang : C. R. 2.500.000; érythrocytes polychro.; nombreux réticulocytes; normoblastes 10 %.

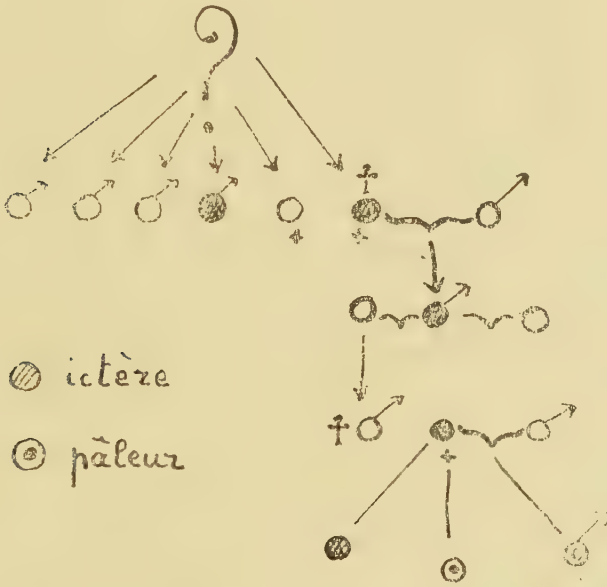
Lympho 13 %; monocytes 6 %; neuro-bâtonnets 2 %; neutro-granul. 77 %; éos. 2 %.

1^{er} enfant. — Examiné le 20 janvier 1929.

Ictère de l'enfance; mais beaucoup moins net que chez les parents; même variation de cet ictère. Enfant difficile; l'enfant est moins développé que les enfants de son âge. Tendance à l'eczéma des commissures labiales.

A 6 ans, colique biliaire.

Enfin, la varicelle, cause déterminante du « collapsus médullaire », avec température, douleur des membres inférieurs.



Le 29 janvier 1929, ce qui frappe c'est une anémie grave, la pâleur, une température à 39°.

La rate déborde de trois travers de doigts.

Le lendemain, on fait une transfusion; et cinq jours après, on peut pratiquer la *splénectomie*. Guérison rapide.

Le 29 janvier 1929 :

Sang. — G. R. : 710.000; nombreux réticulocytes; lympho

jeunes 4,5 % ; adultes 15,5 % ; Plasmazellen 1 % ; monocytes 2,5 % ; hémoglobine 17 %.

Après la transfusion :

G. R. 2.232.000 ; G. B. 6.800 ; normoblaste 3 % ; hémoglobine 44 %.

Deux semaines après la splénectomie :

G. R. 3.770.000 ; hémoglobine 78 %.

2^e enfant. — 7 ans 1/2.

Tendance aux épistaxis ; est devenu pâle après une coqueluche.

En 1929, il fait lui aussi une varicelle ; la pâleur s'exagère.

Examen du 25 janvier 1929 :

La rate est très grosse, descendant presque jusqu'à l'épine iliaque.

Le 26 janvier 1929 :

On fait une transfusion ; la température à 38, puis à 40° ; la rate est à la ligne médiane.

Le 18 février 1929 :

La rate a encore augmenté ; l'anémie persiste.

Le 20 mars 1929 :

Splénectomie ; amélioration progressive.

3^e enfant. — 4 ans.

Tendance aux épistaxis.

En janvier 1929, varicelle et brusquement pâleur.

Rate palpable.

Sur ces cinq cas de maladie, il est à remarquer :

— que l'ictère est proportionnel à l'âge ; c'est le grand-père qui est le plus ictérique, alors que la mère est plus ictérique que l'enfant ; les deux derniers sont pâles sans être ictériques ;

— chez tous les membres de la famille on retrouve la même influence du froid, des maladies infectieuses et surtout varicelle ;

— l'épistaxis est à noter, mais on n'a pas trouvé dans

la famille une augmentation du temps de saignement;
— constance de la grosse rate.

OBSERVATION XIV

Chabrol — 1931.

2 cas familiaux

Mme X..., âgée de 22 ans, se présente pour une jaunisse. A l'examen, *sa rate est grosse*; elle déborde de un travers de main.

Globules rouges particulièrement fragiles.

Pas d'anémie 5.560.000.

H₁ 0,66 H₂ 0,56 H₃ 0,48.

Hématies granuleuses 8 %.

Mlle X..., fille de la malade précédente, 4 ans, semble jouir d'une santé parfaite. Elle n'a pas d'ictère, pas d'anémie.

G. R. : 4.750.000.

Mais double anomalie singulière = fragilité globulaire, avec hématies granuleuses et *grosse rate*.

Hématies granuleuses 6,5 %.

H₁ 60 H₂ 48 H₃ 40.

Rate déborde de trois travers de doigt.

Au total, grosse rate et curieux contraste avec le degré très marqué de la fragilité globulaire et l'absence complète d'ictère et d'anémie.

OBSERVATION XV

Observations de Doll

4 cas dans la même famille

1^{er} cas :

Mme X ..., âgée de 64 ans, présente un ictère depuis son enfance, mais avec persistance d'un assez bon état général. 2 grossesses normales.

A 17 ans, 1^{re} crise d'ictère net, avec température et douleurs dans la région épigastrique et splénique. Depuis ce temps de semblables crises se répètent avec des intervalles de 3 à 4 ans. Chacune des crises était marquée par une température de deux à trois jours, une douleur très intense motivant la morphine, un ictère très intense et s'installant d'un jour à l'autre, un début brusque et un dénouement également brusque. Les urines foncées contenaient de l'urobiline. La rate débordait de façon constante de trois travers de doigts.

A signaler en plus, des douleurs articulaires et des ulcères de jambe sans varicosité.

La résistance globulaire était très diminuée; hémolyse totale à 0,6.

2^e cas :

Mme K..., fille aînée de la précédente malade. A huit ans, elle fait une crise douloureuse épigastrique, avec température, sans ictère, d'une durée de deux jours, mais avec une grosse rate.

Cette *splénomégalie* persiste de façon constante. A 17 ans, nouvelle crise douloureuse avec température et ictère. Par la suite, les crises se répètent à intervalles plus ou moins éloignés et dans les intervalles, l'état général est parfait. Mariage à 21 ans, en 1919; grossesse et accouchement un an plus tard; comme suite de couches, température avec ictère. — A 23 ans, en 1921, nouvelle crise douloureuse avec ictère d'une durée de 4 à 5 semaines; néanmoins une 2^e grossesse pendant laquelle on signale des palpitations, de la dyspnée et un ictère pâle des téguments, œdème malléolaire. L'état général s'aggrave de plus en plus; c'est à cette occasion qu'on envisage l'idée d'une splénectomie.

La T. A. était à 11 cm., le foie un peu gros, la rate très volumineuse.

Sang : Hémoglobine, 24 %; Erythrocytes 555.000; G. B. 6.100; Index 2,6; Macro et microcytes; quelques mégaloctes; légère poikilocytose. R. G. diminuée; hémolyse à 0,57.

B. W. = négatif.

Urines : Ni sucre, ni bilirubine.

Un peu d'albumine, de l'urobiline; dans le culot, leucocytes, cylindres.

Après la splénectomie. — Une transfusion est nécessaire; la température reste élevée pendant plusieurs jours. Enfin guérison.

Dix jours après l'intervention :

Sang : Hémoglobine 35 %; G. R. 1.620.000; Index 1,1; Résist. globul. à 0,57. Normoblastes, Mégalocytes.

Urines : Albumine, sucre et bilirubine = 0; urobiline ++.

Trois mois après, l'accouchement se passe normalement.

Deux ans plus tard, nouvelle grossesse qui se passe normalement.

3^a cas :

Mlle S..., sœur aînée de la précédente, née en 1899.

A huit ans, trois crises rapprochées de température, gros foie, *grosse rate*.

Au cœur on note un souffle systolique. Pas d'ictère.

La formule sanguine est à type d'anémie pernicieuse.

Mort.

4^a cas :

Mlle Gisèle... Il s'agit de l'enfant née trois mois après l'opération de la mère.

A un an, température à 39°2, pas d'ictère, mais *grosse rate*.

Hémolyse à 0,57.

Oxycéphalie et prodontie.

Il est à noter, dans cette observation, plusieurs faits intéressants :

— Les formes typiques avec ictère et les formes atypiques sans ictère peuvent survenir non seulement chez les différents membres d'une même famille, mais aussi chez un même sujet.

— Mais ces formes larvées, même sans ictère, ne sont

pas d'un meilleur pronostic que les autres; la mort est possible, même sans ictère.

— A noter, en outre, les crises douloureuses articulaires, qui ne sont pas rares.

— Le souffle systolique est signalé par plusieurs auteurs. Son origine organique est discutable, l'origine anémique est plus probable.

— Fréquence de similitude de la formule sanguine avec celle de l'anémie pernicieuse.

— Enfin, l'oxycéphalie et souvent l'infantilisme sont signalés, disparaissant par splénectomie.

OBSERVATION XVI

Minkowski. — 8 cas familiaux
Verhandlungen des Congresses für innere Medicin
(Wiesbaden), 1900, p. 316.

Il s'agit d'un homme de 42 ans. Deux ans auparavant, Minkowski avait reconnu une coloration ictérique de la peau et des conjonctives, une *splénomégalie*, une légère hyperdrophie hépatique, de l'urobilinurie. Cet ictère datait de la naissance. Plusieurs membres de la famille étaient ictériques. Ces symptômes persistaient deux ans plus tard.

Minkowski reconnut le même syndrome clinique chez les deux enfants du malade, tous deux ictériques depuis la naissance.

Le frère du malade atteint de la même affection, a quatre enfants dont un seul présente de l'ictère avec urobilinurie et splénomégalie.

La mère du patient morte à 82 ans, une tante maternelle, morte à 70 ans, un oncle paternel âgé de 80 ans, ont présenté ou présentent depuis leur naissance une symptomatologie analogue.

Le malade mourut de pneumonie. Le foie n'était pas cirrhotique. Pas d'obstacle au cours de la bile, malgré qu'on ait trouvé

un calcul dans la vésicule. La rate était hypertrophiée (1 kilo) et hyperhémisée.

OBSERVATION XVII

Eppinger

4 enfants dans une même famille, dont 3 malades.

1^{er} enfant H.

Il s'agit d'un homme de 31 ans qui se présenta pour des ulcères de jambe.

Il est légèrement jaune. A l'examen, on note :

— *une grosse rate*, débordant de cinq travers de doigts.

— de l'urobiline et au point de vue hématologique : 3.800.000 érythrocytes, 10.900 leucocytes, une hémolyse initiale à 0,64, un index à 1,3.

— *enfin les ulcères de jambe*. Ce sont, dit le malade, des ulcérations communes à tous les membres de la famille; qui ont touché le père, les tantes, toute leur vie et sans guérison. Il s'agit là, en effet, de vastes ulcères, très douloureux par période, immobilisant le malade. Celui-ci d'ailleurs se contente pour toute thérapeutique d'un léger pansement; et il ajoute avec découragement que lui et sa famille ont déjà dépensé beaucoup d'argent pour n'avoir aucun résultat.

2^e enfant I.

A aussi un ulcère grand comme une paume de main sur la jambe droite; non suintant et peu douloureux.

A l'examen R. G. à 0,54.

3^e enfant K.

Il s'agit d'une femme de 25 ans, mère de deux enfants bien portants.

A l'examen, elle est pâle et ictérique. La rate est nettement augmentée.

Sang : Erythrocytes 3.200.000 ; leucocytes 8.100 ; index 1,34 ; normoblastes rares. Hémolyse à 0,68.

Elle a aussi un *gros ulcère*, très douloureux surtout en période menstruelle, c'est un ulcère profond de 3 à 4 mm. ; les bords ne sont pas à pic ; le fond est inégal, rouge vif et granuleux, suintant et saignant facilement. Tout autour la peau est adhérente ; il n'y a pas de varices, ni de ganglions.

On lui fait une *splénectomie* qui fut facile. Le premier résultat observé fut l'amélioration et la guérison rapide de cet ulcère, qui fut guéri entièrement en trois semaines, avant même l'amélioration du syndrome sanguin. Pendant un an et demi, il resta entièrement fermé, puis il se rouvrit pour 8 jours en période de menstruation et il s'écoula à cette occasion quelques gouttes de pus ; ensuite il se referma pour toujours.

Le père F.

est mort d'anémie pernicieuse ; mais l'entourage dit qu'il a toujours été malade et avait un ictère durable. Pendant toute sa vie, il garda les membres inférieurs bandés, et dès l'âge de 12 ans, il portait des pansements.

Tous les traitements furent vains.

Les oncles E. et D.

Tous deux étaient des ulcéreux. E. fut toujours ictérique, mais ils n'ont jamais été examinés.

Le grand-père avait lui aussi des ulcères.

OBSERVATION XVIII

Observation de Campbell et Warner

15 cas dans cinq générations et même famille.

Campbell et Warner, ayant eu l'occasion d'examiner le frère et la sœur, M^r K. et Mme P., ont eu la possibilité d'étudier

« L'histoire d'une famille dont 15 membres ont été atteints de cette affection en cinq générations ». Voici cette histoire :

I. — 1^{re} génération :

1^o (F) a été jaune pendant des années. Sa petite-fille, Mme P., se souvient qu'elle fut femme de chambre chez Sir Frédéric Taylor, qui fut très intéressé par son état; mais les auteurs n'ont rien trouvé de son observation dans le lumineux ouvrage de Sir Taylor sur les maladies de la rate. Elle eut seulement une fille, qui vécut jusqu'à un âge avancé.

II. — 2^e génération :

1^o (F) née en 1845, devient jaune plusieurs années avant sa mort. Sa fille Mme P. et la femme de son fils, M. K., donnent, des symptômes qu'elle a présentés, une description qui permet de les ranger au cadre de ceux de l'affection familiale. On ne sait pas à quel âge elle devint jaune, mais en 1877, ayant été examinée au « London's Hopital », on ne trouve rien sur son état. Elle vécut jusqu'à 70 ans. Elle eut d'abord trois enfants, puis quelques fausses couches, puis quelques enfants qui moururent en bas âge. Ensuite elle eut deux autres enfants.

III. — 3^e génération :

1^o (F) Mme P. qui a 60 ans. La coloration de son teint n'a jamais attiré l'attention, ni de son entourage, ni de son médecin, ni des médecins de l'hôpital où elle a souvent conduit ses enfants (atteints de la maladie). Elle ne paraît pas anémique, mais elle a une *grosse rate* mobile qui dépasse de six pouces le rebord costal. Dans son histoire, rien ne rappelle l'ictère acholurique, mais l'examen de son sang est absolument typique et incontestablement elle est atteinte de la maladie.

Mme P. eut 12 enfants et deux fausses-couches. Trois de ses enfants sont probablement morts d'ictère acholurique; trois autres sont atteints de la maladie; ce sont Walter P., Elsy P. et Ethel P.

2° *Mr K.*, né en 1868, a 60 ans. C'est un robuste ouvrier; il n'a jamais été jaune. En 1921, un examen fut pratiqué, mais dans l'observation, on note qu'en raison de son obésité, il était difficile de palper son hypocondre gauche. Il en est de même en 1925, mais à cette époque on fait un examen de sang, et avec surprise l'examen révèle l'existence du syndrome sanguin de l'ictère acholurique.

3° (F) *Mme E.* est née en 1870. Présentant des signes d'asystolie, elle fut admise au « London's Hopital ». Elle tomba malade à la suite de la naissance d'un enfant qui mourut trois semaines plus tard de convulsions. Elle est atteinte de rétrécissement mitral, et n'a ni chorée, ni rhumatisme articulaire aigu dans ses antécédents. La malade était jaune depuis des années, anémique, et elle avait une *énorme* rate qui dépassait de onze pouces le rebord costal. Elle avait 2.000.000 de G. R., 70.000 G. B., 35 % d'hémoglobine, et le diagnostic de leucémie fut posé.

La malade vécut six ans après avoir quitté l'hôpital. Pendant cette période elle eut deux enfants; l'un mourut en bas âge, l'autre est bien portant.

En reprenant l'observation de la malade, les auteurs estiment qu'il s'est bien plutôt agi d'ictère acholurique que de leucémie.

4° (H) né en 1880. Examen clinique normal, examen hémato-logique normal, bonne santé.

5° (H) né en 1885; bonne santé; non examiné.

IV. — 4^e génération :

1 à 12; ce sont les enfants de *Mme P.* et de son mari qui semblent avoir toujours été en bonne santé.

1° Mort dans l'enfance de diphtérie, mais présentait un ictère depuis longtemps.

2° Mort dans l'enfance de convulsions.

3° *Mr Walter P.* Né en 1890. Bien portant jusqu'à 9 ans; à cet âge il fit une néphrite scarlatineuse. Soigné au « London's Hospital », il n'avait pas de grosse rate. Pendant sa convalescence, il devint jaune par accès qui allèrent en se rapprochant jusqu'à l'âge de 34 ans (1924). Au cours de ces accès qui durent deux ou trois jours, il se sent fatigué et quelquefois obligé d'interrompre son travail. Examiné en 1925, pas d'ictère des téguments mais

subicière des conjonctives; la rate est à 2 pouces au-dessous du rebord costal; le plasma contient des pigments biliaires, les urines de l'urobiline. l'hémoglobine est à 84 %; 4.360.000 de G. R.; 16.800 G. B. Résistance globulaire nettement abaissée.

En somme, ce malade ne se présentait pas comme un cas évident d'ictère hémolytique, dont le diagnostic aurait pu être soulevé plus tôt.

4^e M^r X. Est mort à un an. Jaune à la naissance et coloration vert olive au moment de la mort. L'examen nécropsique avait montré l'existence d'une *énorme rate*.

5^e M^r Y. N'aurait pas présenté les symptômes de la maladie, mais serait mort à l'âge de 18 ans d'un rétrécissement mitral.

6^e Mlle Elsy P. Née en 1895. Présenta une forme sévère d'ictère acholurique qui s'extériorisa à la suite d'une typhoïde qu'elle fit à l'âge de 14 ans. Hospitalisée deux ans plus tard, elle présentait les symptômes suivants de l'ictère acholurique : Anémie modérée, *rate palpable* à l'ombilic et syndrome sanguin typique. Les mêmes constatations furent faites en 1914; elle était alors suivie par le Docteur Hutchinson. Sept ans plus tard; ictère plus foncé, elle est incapable de vaquer à ses occupations, et on fait pratiquer par le Docteur Rolands une *splénectomie* (1923). Sa rate pesait 980 gr. L'examen histologique montra une sclérose de la pulpe avec atrophie cellulaire, dilatation capillaire et atrophie des corpuscules de Malpighi. Six mois après l'intervention, la malade reprenait ses occupations et en 1925 seule la R. G. était encore anormale quoique améliorée.

7^e (F) née en 1898. Un peu anémique. Avait attiré l'attention, mais sa rate ne fut pas trouvée palpable; le sang ne fut pas examiné et les auteurs la classent parmi les bien portants.

8^e (F) née en 1900. Classée parmi les sujets sains.

9^e (H) né en 1902 (et sa fille) sont classés parmi les sujets sains.

10^e Ethel P. Née en 1904. Depuis l'âge de 1 an, traitée pour anémie, *splénomégalie* et ictère. En 1925, quand elle fut examinée, on lui trouve le syndrome clinique typique de l'ictère acholurique.

Sa rate en particulier débordait de trois pouces. Néanmoins existence active normale.

11^e (H) a été soigné dans le service du Docteur R. Hutchinson. Avait une *grosse rate*, était subictérique et avait une hémoglobine à 45 %. Il mourut subitement à l'âge de 1 an.

12^e (H) né en 1908. Sujet sain.

IV^e génération. — 13^e à 24^e. Enfants de M. K. et de sa femme (celle-ci toujours bien portante).

13^e (F) Née en 1890, a eu six enfants qui sont classés comme sains.

14^e Mort de rétrécissement mitral à l'âge de 20 ans. Semble avoir été toujours indemne des symptômes de l'ictère.

15^e (H) ainsi que son fils, classés parmi les bien portants.

16^e *Nelly K.*, née en 1896; fit des poussées d'ictère avec « poussée biliaire ». A partir de l'âge de 20 ans, fut hospitalisée plusieurs fois pour les mêmes symptômes au « Guy's Hospital ». Sa *rate* débordait de six pouces le rebord costal. A cette époque-là, l'examen porta sur l'hémoglobine à 78 %, les G. R. à 4.500.000, les G. B. 13.000. Elle se marie à la sortie de l'hôpital, puis fait une fausse-couche de deux mois. En 1920, à 24 ans, revue à l'hôpital, elle présentait une énorme *rate*, une anémie à 1.800.000, anisocytose, poikilocytose et syndrome sanguin au complet.

. On lui donna un traitement ambulatoire par l'arsenic et le fer. Cinq mois plus tard, seul l'ictère avait diminué, et fait intéressant, elle mit au monde sans accident un enfant bien portant. En 1923, *splénectomie et cholécystectomie* sur sa demande. On trouve une vésicule bourrée de calculs, malgré l'absence de toute douleur vésiculaire. Examinée deux ans plus tard, elle présentait encore de l'urobilinurie, R. G. abaissée. Ictère a disparu.

17^e (F) Née en 1899. Trois enfants et elle-même, tous bien portants.

18^e (F) Née en 1900. Bien portante. Son fils atteint de paralégie spasmodique.

19^e (H) *Harry K.* Né en 1903. Jeunesse difficile, enfant délicat et anémique. Sa *rate* était palpable sur deux pouces sous le

rebord costal. Mais jamais d'ictère jusqu'à l'âge de 18 ans; avait refusé tout examen de sang. Quatre ans plus tard, même tableau, Harry a pu travailler tout ce temps. Mais à l'examen, même rate palpable, hémoglobine 73 %, G. R. anormalement fragiles, Urobilinurie et pigments dans le plasma. Toujours pas d'ictère.

20^e (F) Classée comme bien portante.

21^e (H) Albert K., né en 1908. Ictère à la naissance qui disparaît en un mois. Depuis a toujours présenté un léger subictère, et a été sujet à des vomissements et frissons qui ont marqué des poussées d'ictère. A la suite d'un de ces accès, fut admis dans le service du Docteur Fawcett. *Rate palpable* sur 4 pouces au-dessous du rebord costal. Foie normal. Dans le plasma, urobiline.

Dans le sang, 69 % d'hémoglobine, G. R. 4.800.000. R. G. très diminuée (V. Tableau I). Après des périodes de mieux et de pire, *splénectomie* en novembre 1921, par Sir Alfred Fripp, qui fut suivie d'une amélioration rapide de la fragilité globulaire; l'hémoglobine monte à 78 %. En octobre 1923, malade très amélioré. Quatre ans après, il est encore en excellente santé; le taux de l'hémoglobine est à 95 %; pas de pigments biliaires dans le plasma; mais toujours urobilinurie abondante.

22^e Né en 1909. Mort de diarrhée dans l'enfance.

23^e et 24^e Classés comme bien portants.

25^e à 29^e sont les enfants de III 3. qui mourut probablement d'ictère hémolytique.

25^e bien portant

26^e — mais n'ont pas été examinés.

27^e et 28^e sont morts en bas âge.

29^e classé comme sain, mais le sang n'a pas été examiné.

30^e à 38^e sont les enfants de III 4.

Semblent exempts de la maladie familiale. Mais

32^e a eu des accès biliaires.

33^e chorée.

34^e R. A. A.

38^e Vomissements périodiques.

39^e le seul enfant de III 5; bien portant.

V^e génération :

1^{er} et 2^e. Ce sont les enfants de Walter P.

1^{er} Jaune à la naissance; *grosse rate*; meurt à cinq mois.

2^e Sain.

3^e et 4^e. Ce sont les enfants d'Elsy P. Ils sont normaux.

14^e, 15^e, 16^e. Ce sont les enfants de Nelly K. Ils sont normaux.

A noter. — Les auteurs attirent l'attention sur différents points :

1° Certains sujets qui ont l'apparence d'être sains sont, en réalité, des malades, tels M. K... et Mme P..., qui font partie de la génération aînée.

2° A part quelques morts, dans l'enfance; tendance générale à la longévité.

3° Pas d'apparence de tuberculose, ni de syphilis; en tout cas, chaque fois que le sang fut examiné, le Wassermann fut négatif.

Tableau montrant l'état des huit personnes vivantes dans la famille
et l'état des trois autres qui ont été splénectomisées (il y a 2 à 3 ans)

	Hémoglobine	Ictère	Pig. bil. dans le plasma	Urobiline dans urines	Symptômes	Résistance globulaire						Etat de rate
Elsie P...	50 (15-65)	souvent très jaune	+ + B	+ +	souvent très graves	0,45	0,48	0,84	0,6	0,66	0,72	+++
Nelly K...	60 (38-78)	id.	+ + B	+ +	plus graves	+ + +	+ + +	+ +	+	—	—	+++
Albert K.	60 (50-69)	à peine jaune	+ + B	?	modérés	+ + +	+ + +	+ +	+	(+)	(+)	+++
Ethel P...	60	id.	+ B F	(+)	sans intérêt	+ + +	+ + +	+ +	+	(+)	(+)	+++
Walter P	84	id.	(+) B	(+)	modérés	+ + +	+ + +	+ +	+	(+)	(+)	+
Harry K.	73	} sans ictère	(+) F	(+)	aucun	+ + +	+ + +	+ +	+	(+)	(+)	+
M ^{me} P....	?		(+) F	(+)	aucun	+ + +	+ + +	+ +	+	(+)	—	+++
M. K....	84		(+) F	(+)	aucun	(+)	—	—	—	—	—	(?)

APRES SPLENECTOMIE

Elsie P..	88	colorat. normale	— F	?	aucun	+ + +	+ +	(+)	(+)	—	—	—
Nelly K...	92		— F	(+)	aucun	+ +	+ +	+ +	(+)	(+)	(+)	—
Albert K.	95		—	(+)	aucun	+ +	+ +	(+)	(+)	(+)	(+)	—

B = R. de H. v. d. Bergh.

F = R. de Fouchet.

+ + + = Hémolyse rapidement complète

+ = Hémolyse partielle

— ((+)) = Hémolyse très lente.

ETUDE CLINIQUE

La question des ictères hémolytiques congénitaux se présente en clinique sous l'aspect d'un syndrome très net, syndrome classique et indiscutable, à la fois clinique et hématologique, que le Professeur Chauffard a fixé en 1907. Ce syndrome repose sur un certain nombre de caractères fondamentaux et fixes, et représente une maladie très autonome où l'ictère acholurique, la grosse rate, la diminution de la résistance globulaire, la présence d'hématies granuleuses sont les signes cardinaux.

En réalité, cependant, les ictères hémolytiques congénitaux ne forment pas dans tous les cas une entité morbide aussi bien définie, ayant toujours même aspect, même symptomatologie et même évolution. Le polymorphisme clinique est extrême; les formes cliniques sont nombreuses. Nous verrons donc secondairement les différents aspects que prend la maladie selon les circonstances ou la prédominance de tel ou tel symptôme.

Mais, dès à présent, nous relions toutes ces formes, typiques ou atypiques, par un même symptôme qui ne manque jamais : LA SPLÉNOMÉGALIE.

Au point de vue étiologique, deux facteurs dominant : l'affection est congénitale et familiale. Congénitale, elle peut être manifeste dès le jeune âge, et l'entourage du malade se souvient qu'il a toujours eu un teint spécial. Mais, bien souvent, on ne s'aperçoit de la teinte icté-

rique que beaucoup plus tard, vers 6, 8 ou 10 ans; il est possible qu'auparavant l'ictère très léger ait passé inaperçu; il est possible aussi qu'il ne soit vraiment apparu qu'à la période tardive.

Elle est familiale et, par conséquent, héréditaire. Il est très fréquent que plusieurs membres de la même famille soient atteints; dans l'observation initiale de Minkowski, huit membres d'une même famille furent successivement atteints, les uns dès la naissance, les autres plus tard. Nous avons vu, en outre, que les cas familiaux sont très fréquents, la majorité des observations qui précèdent portant sur des cas de ce genre.

Il est intéressant de noter également que la maladie paraît moins rare dans certains pays que dans d'autres; et les observations de familles hémolytiques sont plus fréquentes, semble-t-il, en Allemagne du Sud, en Suisse, Autriche, Danemark. Ceci semble dû à l'apparition régionale de la maladie.

Le syndrome clinique des ictères hémolytiques chroniques et familiaux peut être assez facilement schématisé.

C'est l'ictère qui attire tout d'abord l'attention du médecin. Rien n'est plus variable que son intensité. Tantôt il donne à tout le revêtement cutané une teinte des plus foncées; les muqueuses et les conjonctives sont imprégnées. Tantôt, au contraire, et le plus souvent, c'est une coloration jaune d'or. Parfois, enfin, dans les cas atténués, c'est au citron pâle qu'on peut le comparer. D'autre part, c'est un ictère qui n'est pas fixe. Il n'évolue pas régulièrement et il est courant de noter des fluc-

tuations d'intensité très importantes, survenant à la moindre cause occasionnelle, quelquefois, le froid, la fatigue, les émotions, la menstruation, ou encore une infection légère, grippe, angine, varicelle.

Cet ictère est dû à une infiltration pigmentaire de bilirubine; cette bilirubine est seule en circulation; il n'existe pas de sels biliaires et il n'existe pas de cholestérinémie; de sorte que le deuxième grand caractère important de cet ictère, c'est l'absence de tout signe d'intoxication biliaire; il n'y a ni prurit, ni bradycardie, ni amaigrissement considérable.

Les urines de ces ictères hémolytiques offrent deux particularités. Et le résultat le plus important de l'examen de ces urines est d'abord un résultat négatif : l'absence des pigments biliaires; l'ictère hémolytique congénital est un ictère acholurique. Quant à l'urobilinurie, sans constituer, à proprement parler, une caractéristique essentielle du syndrome, elle est à peu près constante, mais de quantité très variable.

Les matières fécales, dont l'examen au cours de tout ictère est si important, ne sont jamais décolorées. C'est là un signe de premier ordre. L'analyse chimique montre la présence de stercobiline et de stercobilinogène. Certains auteurs ont montré que la quantité de stercobiline excrétée diminuait lorsque la maladie était améliorée par le traitement et surtout la splénectomie (Ettinger, Paper, Robertson).

L'examen somatique révèle d'autres particularités importantes :

Le foie, le plus souvent normal comme volume et consistance, peut être hypertrophié, mais on ne trouve

jamais d'hypertension portale ni de cirrhose. Par contre, les crises douloureuses hépatiques sont fréquentes; tantôt frustes, simple crampe d'estomac, tantôt crise revêtant tous les caractères de la colique hépatique. Ces crises sont dues à la présence dans la vésicule de boue biliaire ou de petits calculs; ceux-ci sont souvent très petits et très nombreux; ils sont formés de bilirubinate de chaux (Chauffard), Ce sont des calculs pigmentaires. Ils sont la conséquence de l'ictère, mais n'en sont pas la cause. Fait important, on n'a jamais décelé, au cours des ictères hémolytiques congénitaux de signes d'insuffisance hépatique décelable par les explorations fonctionnelles.

La splénomégalie, par sa constance, aussi bien que par son degré, est un des signes les plus caractéristiques. Généralement, il est aisé d'accrocher avec le doigt son pôle inférieur; parfois aussi, l'organe acquiert des dimensions considérables : il comble tout le flanc gauche et descend plus ou moins bas dans la fosse iliaque. De consistance assez ferme, il n'est pas douloureux à la pression, mais on voit survenir des souffrances spontanées, dues aux poussées congestives de l'organe et accompagnées d'une recrudescence de l'urobiline et de l'ictère. Ces poussées congestives, avec pérисplénite, prennent, dans certains cas, un caractère alarmant et deviennent, par leur intensité, un danger grave et immédiat.

On pourrait s'attendre, d'autre part, à trouver *l'anémie* comme un des symptômes les plus saillants. Mais si l'anémie existe presque constamment, elle n'est pas toujours assez accentuée pour être d'emblée évidente à

l'examen clinique; sous le masque ictérique du malade, l'état anémique se dessine mal; l'anémie qui transparaît par la décoloration des téguments et des muqueuses n'est souvent pas évidente, et son existence n'est précisée que par la numération des hématies.

Le nombre des globules rouges, même dans les phases de tolérance la plus parfaite, subit une baisse assez sensible; il oscille aux environs de 3.800.000. Mais ce chiffre est variable, non seulement d'un sujet à l'autre, mais aussi chez le même sujet, chez qui l'on peut voir des variations faciles et rapides dans l'accroissement ou la diminution du nombre des hématies. Ces variations correspondent, en général, à une variation de même ordre, de l'ictère et de la splénomégalie.

Le nombre des *globules blancs* dépasse souvent la normale, mais s'élève exceptionnellement au chiffre de 40.000 ou plus. Il n'a d'ailleurs par lui-même aucune signification précise.

Les examens du sang étalé sur lames, fixé et coloré, font saisir sur le vif la rénovation constante qui pare dans une certaine mesure aux dangers d'une destruction globulaire permanente. De cet effort des organes hématopoïétiques témoignent l'anisocytose, la polychromatophilie, la réaction myéloïde.

L'anisocytose est de constatation courante; souvent l'inégalité de volume des hématies est telle que l'anémie modérée du malade est insuffisante à l'expliquer. Malgré ces variations dans les dimensions, maxima et minima, du globule rouge, la plupart de ceux-ci ont un diamètre assez équivalent.

La polychromatophilie constitue un bon signe; par la

coloration avec l'éosine hématoxyline, un certain nombre de globules rouges, jusqu'à 20 p. 100, prennent une teinte violacée.

La présence dans le sang d'éléments myéloïdes est mentionnée dans la plupart des observations. Souvent, la réaction médullaire n'est qu'ébauchée. Sur 300 ou 400 éléments blancs, on ne rencontrera qu'une hématie nucléée normoblaste généralement, exceptionnellement mégakoblaste) et les myélocytes, habituellement neutrophiles, figurent dans le pourcentage des leucocytes pour 0,5 à 1 p. 100 plus rarement, 2 à 3 p. 100. Ils sont la manifestation visible de l'activité hématopoïétique de la moelle osseuse. Ils signifient que l'organisme lutte incessamment pour réparer les pertes qu'entraîne la destruction des hématies.

En même temps, comme l'a démontré le Professeur Chauffard, il existe un autre caractère intéressant : c'est la microcythémie ; les globules rouges sont généralement petits ; or, cette microcythémie semble presque caractéristique de l'I. H. C.

Un autre stigmate hématologique important est la présence des *hématies granuleuses*. C'est en 1907, que les Professeurs Chauffard et Fiessinger ont découvert les hématies granuleuses dans l'ictère hémolytique. En comparant des éléments du sang avec le réactif de Pappenheim, au lieu de voir un aspect normal des globules rouges, le Professeur Fiessinger a trouvé des globules rouges remplis par des granulations rouges dans une proportion considérable de 18 à 20 p. 100.

Ces hématies granuleuses ont été étudiées ensuite par

le Professeur Widal et ses élèves, avec des colorations basiques sans fixation, car il est absolument nécessaire de ne pas fixer pour voir ces hématies granuleuses. Ainsi étudiées, ces hématies paraissent remplies de petites granulations disposées en filaments; ce sont les hématies réticulo-granulo-filamenteuses de Sabrazès, ou encore réticulocytes.

Ces hématies granuleuses se retrouvent toujours dans l'ictère hémolytique; tandis que normalement, elles ne dépassent pas le chiffre de 1 à 2 %, dans l'ictère hémolytique, ce nombre monte à 20 et même 30 %. Si bien qu'à cette époque, on en était arrivé à cette notion que les hématies granuleuses constituaient un stigmate sanguin de l'ictère hémolytique.

Il semble, d'après les études récentes, que les hématies granuleuses puissent s'observer au cours des périodes de réparation des anémies pernicieuses. Minot a montré qu'on observait au cours de ces anémies, une réticulocytose quand la réparation sanguine se produit; si bien que Minot voit dans ces réticulocytoses le témoignage d'une réparation sanguine. En réalité, ces hématies apparaissent au cours des réparations sanguines hâtives et imparfaites. On n'en observe pas constamment dans les réparations sanguines normales.

L'examen du sang peut permettre d'étudier le sérum. Celui-ci est nettement coloré en jaune; mais, comme l'a montré Hymans Van den Bergh, il présente au diazonium une réaction directe retardée, ou une réaction diphasée au lieu d'être immédiate comme dans l'ictère hépatique. Cette réaction retardée est due à ce que la bilirubine se trouve absorbée par les protides plasmati-

ques, comme le prouvent les expériences du Professeur Fiessinger.

Enfin, la *diminution de la résistance globulaire* constitue un symptôme hématologique capital. Quand on emploie des solutions de concentration différente de sérum chloruré sodique à un titre variable, 6 % à 5,5, à 4,5 ou 4 %, et quand on ajoute à ces solutions du sang normal, après avoir centrifugé, on voit que les globules rouges viennent se sédimenter dans la solution à 6 % et ne donnent pas de teinte rose du sérum surnageant; dans ce cas, les globules rouges ont résisté à l'hémolyse de la solution à 6 %.

On a le même résultat avec une solution à 5,5 % et avec une solution à 5 %; les hématies commencent un peu à s'hémolyser à 4,5, et, dans la solution à 4 %, les globules rouges se sont entièrement dissous, le sérum se colore en rose; la résistance globulaire est donc à 4,5 % puisque c'est le moment où le sérum a commencé à se colorer en rose malgré la centrifugation, c'est-à-dire que les G. R. se sont rompus et ont perdu l'hémoglobine.

Quand on recherche la résistance globulaire dans l'ictère hémolytique congénital, on voit qu'elle est diminuée dans le sens que les fontes des hématies, au lieu de s'observer à 4,5, s'observent à 5 et même 5,5 %. Le Professeur Fiessinger cite une observation où l'hémolyse fut si facile qu'elle se produisit dans une solution à 2 %. C'est donc que dans la maladie, les globules rouges ont une résistance affaiblie, résistance affaiblie qui existe non seulement en solution salée, mais avec toute solution hémolysante.

Or, c'est un stigmate important qui se retrouve dans

tous les cas d'ictère hémolytique. Dans certains cas, le sang total peut avoir une résistance normale; mais si on enlève le plasma par plusieurs lavages dans une solution saline isotonique, si on étudie alors la résistance globulaire, il se peut qu'elle soit diminuée; c'est la diminution de résistance des hématies déplasmatisées. Donc, il y a deux diminutions : diminution de résistance du sang total et diminution de résistance du sang déplasmatisé.

En somme, l'hématologie des ictères hémolytiques congénitaux permet des constatations d'un ordre tout spécial. A côté de la diminution de résistance des globules rouges, elle met en lumière un état d'anémie constant, combattu à tout moment par une réparation sanguine, dont témoignent les hématies granuleuses, la polychromatophilie, l'anisocytose, la réaction médullaire. L'apparition de ces derniers symptômes est sûrement conditionnée par la destruction globulaire permanente. Et pourtant, l'indice certain de cette destruction dans le sang, l'hémoglobinhémie, fait défaut. Dès lors, se pose déjà la question du lieu de désagrégation des globules, et la pathogénie hématogène de l'ictère hémolytique ne paraît plus reposer sur des bases solides.

FORMES CLINIQUES

La Symptomatologie générale qui précède ne s'adresse qu'aux signes essentiels communs à tous les cas et constituant un syndrome facile. Mais, dans de nombreux cas, on note des divergences telles que plusieurs formes cliniques méritent d'être individualisées.

A côté de cette forme typique, il en existe d'autres plus atténuées :

1° Il y a des formes *chez l'enfant* qui se bornent simplement, comme l'a montré Armand-Delille, à un petit subictère très léger, avec grosse rate. C'est pour ainsi dire un subictère hémolytique, mais il existe alors une diminution de la résistance globulaire, la présence d'hématies granuleuses qui prouvent avec cette augmentation de volume de la rate, la véritable nature de l'affection et qu'on n'a pas affaire à une splénomégalie d'origine hépatique. Le fait, d'autre part, qu'il existe déjà dans la famille des formes absolument typiques de la maladie hémolytique, renforcent cette opinion.

Cette forme de l'enfant est intéressante à étudier; elle offre des caractères assez spéciaux et surtout de gravité. Les crises vésiculaires, dont l'apparition est toujours surprenante chez un enfant, y sont aussi fréquentes que chez l'adulte, les poussées congestives de la rate ne sont pas exceptionnelles; surtout ce sont des enfants qui, très souvent, présentent une jeunesse diffi-

cile, se développant mal intellectuellement et physiquement; ils sont chétifs et débiles, en retard sur les enfants de même âge. Le seul traitement de choix reste la splénectomie, mais notons, dès à présent, que l'intervention comporte une mortalité plus considérable, un peu plus de 11 %;

2° A cette forme de l'enfant, qui semble comporter une gravité assez spéciale, il faut opposer les formes atténuées. La maladie hémolytique n'est pas, dans la majorité des cas, incompatible avec la longévité. C'est ainsi qu'on peut être parfois amené à examiner des malades âgés qui, toute leur vie, ont conservé la même teinte ictérique, mais sans jamais présenter de troubles importants. Et surtout, dans le cadre familial qui nous occupe, ce sont des sujets habitués à voir, dans leur entourage, la même coloration jaune pâle, et ils prêtent à cette anomalie d'autant moins d'attention. L'affection a donc, dans ces cas, revêtu une allure particulièrement bénigne, qui fait que pendant de longues années, elle a été bien tolérée, sans phénomène douloureux et n'a pas attiré l'attention du sujet;

3° *Dans d'autres circonstances, on n'est même plus en présence d'ictériques*, les malades sont simplement des anémiques. Ici, les exemples sont nombreux et l'on connaît des familles entières de « pâles », mais où l'examen révèle, malgré tout, les signes de la maladie hémolytique. La splénomégalie est cliniquement le fait essentiel, elle est, en somme, le seul symptôme objectif qui précède bien souvent tous les autres, l'ictère et même la pâleur. Il s'agit là de formes dégradées, anictériques et anémiques, et que l'on retrouve même dans les cas

familiaux où, à l'origine, l'ictère primait l'anémie. L'ictère est, d'autre part, souvent proportionnel à l'âge; le fait est très net, par exemple, dans l'observation de Hittmair, où, sur cinq membres d'une même famille, le grand-père est le plus ictérique, la mère l'étant plus que le fils aîné, les deux derniers étant pâles sans être ictériques. C'est là encore ce que nous avons noté dans une observation personnelle;

4° A un degré de plus, ces formes anémiques sont très spéciales; il s'agit alors de véritables formes d' « Anémie pernicieuse ». Ce sont ces formes, étudiées par Banti sous le nom de formes anhémo-poïétiques, dans lesquelles les globules rouges n'ont pas tendance à la réparation et où l'anémie pernicieuse s'installe;

5° Il faut aussi faire une place à part aux formes graves d'emblée et alarmantes par leur allure, ce que les Allemands ont appelé formes à début brusque de « *collapsus médullaire* ». Dans ces cas, le début se fait, en effet, par une crise de déglobulisation d'emblée très importante, correspondant presque toujours avec un épisode infectieux fébrile, souvent d'ailleurs peu important. Nous avons rapporté une observation de Beutler touchant une famille dont trois membres, la mère et deux enfants, furent atteints à huit jours d'intervalle. Le diagnostic fut, de la sorte, difficile à poser, et l'on crut tout d'abord à une intoxication quelconque. Seul, le père fut absent de la maladie;

6° Il est, d'autre part, extrêmement important d'insister sur les formes « *splénomégamiques pures* », celles où la présence d'une grosse rate est le seul témoin clinique de l'affection.

Dans tous les cas, la valeur de la splénomégalie est considérable, puisque c'est là un signe constant, fidèle, qui ne manque jamais. Cette valeur est bien plus considérable encore dans nombre d'autres cas où les autres signes sont absents ou sont au moins variables, et c'est alors sur la présence de cette grosse rate que repose le diagnostic. Nous avons eu soin, en effet, au cours de nos observations, de remarquer que les cas sont nombreux où, non seulement d'un sujet à l'autre, mais encore dans la même famille et parfois chez un même sujet, selon la période de sa maladie, l'on puisse noter des variations cliniques importantes tant du côté de l'ictère que du côté de l'anémie, et aussi des variations hématologiques tant du côté de l'anémie et de la fragilité globulaire que du côté des modifications des hématies. Tantôt le malade est pâle sans être ictérique, tantôt il est ictérique sans être pâle, tantôt il est pâle et ictérique à la fois ; mais toujours il est porteur d'une grosse rate qui peut même, dans certains cas, devenir énorme et combler l'hémi-abdomen gauche. Et, de la sorte, nous avons des formes complètes avec ictère, anémie et splénomégalie, et des formes incomplètes avec ictère et splénomégalie seulement, ou anémie et splénomégalie, *mais nous avons encore des formes splénomégaliqes pures, sans ictère et sans anémie. Le caractère familial de la maladie peut donc être envisagé sous la forme de la splénomégalie, à orientation variable et inconstante vers la fonction hémolytique de la rate ;*

7° C'est, enfin, pour montrer le polymorphisme clinique de l'ictère hémolytique congénital, que nous voulons décrire une forme où des symptômes différents

donnent une allure un peu spéciale à l'affection. C'est ainsi que des malades se plaignent de douleurs variables; et il est classique de citer les douleurs articulaires fréquentes. Il peut s'agir, au contraire, de maux de tête très violents (obs. Debré); ou encore de douleurs menstruelles, qui coïncident avec une accentuation de l'ictère. Les hémorragies ne sont pas rares, mais peu graves, en général; et il s'agit plutôt de petites hémorragies, épistaxis par exemple. Cependant on a signalé des hémorragies rétinienne, et Mathès signale, en plus, un cas de rectite hémorragique chez un malade atteint d'ictère hémolytique.

Il peut exister encore des troubles trophiques cutanés, troubles pileux, ulcérations des membres inférieurs (Eppinger); on a surtout remarqué la fréquence de l'oxycéphalie avec prodontie chez ces sortes de malades. L'oxycéphalie n'est pas, au cours de l'ictère hémolytique congénital et familial, quelque chose de fortuit, mais elle présente pour cette maladie un caractère assez pathognomonique. De nombreux auteurs, tels Comby, Schuller, Muller, Schupbach, ont signalé ce symptôme dont la connaissance peut avoir une importance auxiliaire pour le diagnostic.

DIAGNOSTIC

Cette variabilité d'allure d'un cas à l'autre ou dans le même cas, rend compte des difficultés du diagnostic.

En pratique, il paraît aisé sans doute d'établir un diagnostic positif. Il suffit, pour cela, d'avoir présent à l'esprit les caractères si spéciaux de la maladie; ictère chronique acholurique et lié à une splénomégalie le plus souvent très considérable; anémie variable; hématies granuleuses en nombre considérable, fragilité globulaire. L'évolution assez spéciale de ces symptômes, la nature familiale de l'affection sont autant de données qui permettent d'arriver à un diagnostic.

En fait, on ne saurait donner à tous ces symptômes une même valeur séméiologique.

Les caractères même de l'ictère ne sont pas pathognomoniques et si l'on doit avec raison insister sur l'absence de tout phénomène d'intoxication biliaire et de pigments biliaires, on ne peut en conclure que l'ictère est hémolytique; on dira seulement qu'il est acholurique. De plus, nous avons suffisamment insisté sur la fréquence des formes anictériques et nous avons cité plusieurs observations familiales où l'ictère faisait complètement défaut chez plusieurs membres de même famille.

L'augmentation parfois très considérable du volume de la rate est un symptôme de toute autre valeur. Il

mérite de retenir l'attention du clinicien ; c'est, en effet, un signe facile à constater et qui ne manque jamais. Dans la littérature, on ne trouve qu'un seul cas, signalé par Benjamin et Sluka, où la splénomégalie faisait défaut ; mais ce cas est parfaitement incertain et il est très probable qu'il ne s'agissait nullement d'ictère hémolytique familial. Par contre, cette splénomégalie est signalée de façon constante par tous les auteurs ; on peut dire que c'est le signe objectif majeur, qui apparaît bien souvent avant tous les autres, avant l'ictère, avant l'anémie, seul témoin parfois, avec la fragilité globulaire de l'existence de l'affection. En somme, *il n'y a pas de maladie hémolytique familiale sans splénomégalie*, alors qu'au contraire, il y a très fréquemment des maladies hémolytiques sans ictère et sans anémie. *Il s'agit donc sûrement d'une maladie de la rate, c'est une splénomégalie hémolytique*, maladie autonome, et à côté, il existe un syndrome clinique et hématologique. Ce qui importe c'est la grosse rate ; quand au syndrome, il peut s'observer avec des caractères extrêmement variables et que l'on peut retrouver dans une foule d'autres maladies.

Il est cependant extrêmement important de compléter l'examen clinique par les recherches hématologiques.

Deux symptômes, au point de vue sanguin, ont une réelle valeur ; c'est, d'une part, la présence des hématies granuleuses, qui sont à peu près constantes et abondantes, jusqu'à 25 et 30 %, comme l'a bien montré le Professeur Fiessinger et c'est, d'autre part, la fragilité globulaire que l'on retrouve, soit avec le sang total, soit avec les hématies déplasmatisées.

D'après tous ces caractères, il semble donc facile de différencier l'ictère hémolytique congénital et familial, surtout quand il forme un type morbide si particulier. Encore ne faut-il pas le confondre avec l'affection décrite par Gilbert, sous le nom de *cholémie familiale* et qui se caractérise surtout par un subictère chronique avec urobilinurie et cholalurie. Il est certain que, dans le groupe de la cholémie, on a confondu tous les ictères hémolytiques congénitaux jusqu'aux travaux de Chauffard en 1907. Depuis lors, les rapports respectifs des ictères hémolytiques et de la cholémie ont été discutés : Gilbert, Lereboullet et Herscher semblent penser que chez tout cholémique, il existe un processus hémolytique ; Cade et Chalié admettent des formes de passage ; ils ont observé, dans une famille d'ictériques trois ictères hémolytiques typiques, tandis qu'un quatrième sujet était ictérique, mais n'avait pas de fragilité globulaire. Il pouvait, aux dires de Cade et de Chalié, être considéré comme un cholémique ; mais les auteurs remarquent eux-mêmes que ce dernier malade était anémique et l'on sait que la fragilité globulaire peut manquer dans les ictères hémolytiques pendant les périodes d'amélioration (Le Gendre et Brûlé). Widal et Abrami soutiennent qu'il existe une différence essentielle entre les ictères hémolytiques et les cas qui méritent d'être vraiment rangés dans la cholémie ; dans ceux-ci, il n'y a ni anémie, ni hématies granuleuses, ni fragilité globulaire, les sels biliaires apparaissent dans les urines ; il y a hypercholestérinémie ; en un mot, ce sont des ictères d'origine hépatique, avec tous les caractères opposés à ceux des ictères hémolytiques.

Il est, d'autre part, un autre diagnostic auquel il faut toujours penser, c'est celui de la *lithiase biliaire*. Nous avons vu la fréquence des crises douloureuses; ce sont elles qui, bien souvent, amènent les malades à consulter. C'est un fait presque habituel, les malades sont très souvent des douloureux; encore le clinicien doit-il rapporter le fait à sa véritable cause et ne pas se laisser surprendre par ces crises douloureuses. A un examen rapide, en effet, il pourrait être extrêmement facile de confondre. La règle doit donc être de palper aussi bien l'hypocondre gauche que l'hypocondre droit, pour y chercher la splénomégalie.

Enfin, le diagnostic pourrait, dans certains cas, se poser avec la *maladie de Banti*, surtout dans sa première période de splénomégalie avec anémie. En général, le syndrome clinique et hématologique est cependant tout différent; les hématomèses, les troubles digestifs et toute la symptomatologie de la cirrhose du foie permettent une délimitation facile. Et, au point de vue sanguin, Senator résume la triade : leucopénie, oligochromémie, oligocytémie. Tels sont les caractères essentiels de la maladie de Banti. Cependant J. Chalié (1921), dans sa remarquable observation de maladie de Banti, à la troisième période, avec ascite, observe une diminution de résistance des hématies déplasmatisées, qui hémolysent partiellement dans une solution à 0,52, et des signes cliniques certains d'hémolyse, subictère et urobilinurie. Il y a donc des transitions, mais la distinction des deux maladies est cependant formelle, jamais un ictère hémolytique congénital ne se complique de sclérose du foie.

PRONOSTIC

On peut être frappé de la bénignité apparente de la maladie; pendant de longues années, toute une vie parfois, l'ictère continue sans grands accidents, à part un certain degré de fatigue, une anémie plus ou moins marquée ou quelques crises douloureuses; cet état se prolonge et c'est dans ce sens qu'on a pu dire que les « ictériques congénitaux étaient à peine des malades ».

En réalité, cette appréciation paraît trop optimiste et l'expérience montre que l'ictère hémolytique congénital peut devenir une maladie grave et s'accompagner d'accidents sérieux, dont le pronostic doit tenir compte.

Tout d'abord, le pronostic ne doit pas être seulement considéré en fonction de l'individu, et on ne doit pas oublier son caractère familial, sur lequel Minkowski avait déjà insisté et qui, s'il n'est pas constant, est tout au moins très fréquent. La transmission aux descendants est chose toujours possible et c'est là une tare familiale qui n'est certes pas négligeable, d'autant que l'hérédité peut agir aussi bien par voie paternelle que par voie maternelle, dans les deux sens.

En dehors même de cette hérédité similaire, la tare familiale peut se transmettre sous un autre aspect clinique. *Et c'est ainsi qu'au cours de splénomégalies hémolysantes on a pu voir se produire des poussées aiguës, où l'anémie brusque apporte toujours un élément de*

gravité. C'est là une notion de la plus haute importance et qui doit être considérée comme fâcheuse pour le pronostic. (V. Obs. XI.)

D'autre part, dans la symptomatologie habituelle de la maladie, des conditions d'aggravation peuvent survenir. Ce sont de véritables complications, crises douloureuses vésiculaires ou spléniques, ulcérations des membres inférieurs.

Les crises vésiculaires douloureuses sont loin d'être rares; elles évoluent comme de vraies crises de coliques hépatique, pendant des années, parfois rares et isolées, souvent fréquentes et revenant en séries. Elles peuvent même, par leur réitération croissante, par l'atteinte qu'elles portent à l'état général ou aux fonctions digestives, ou même par infection secondaire, devenir assez inquiétantes pour légitimer l'ouverture de la vésicule. Nous rappelons, à ce sujet, une observation des Professeurs Chauffard et Fiessinger. Il s'agissait d'un malade qui, depuis l'enfance, souffrait de crises douloureuses, non périodiques, survenant brusquement trois ou quatre heures après les repas, et occupant la région vésiculaire, avec irradiation vers l'épaule droite. Améliorées temporairement par une cure à Carlsbad, faite en 1897, elles étaient, depuis un an, devenues de plus en plus fréquentes et prolongées, nécessitant souvent le secours de la morphine, s'accompagnant parfois de température et de cholurie vraie. L'opération fut pratiquée et la vésicule incisée contenait trente-deux calculs, d'un volume variant entre celui d'un pois et celui d'une noisette, plus une bile épaisse et noire, tenant en suspension d'innombrables petites concrétions noirâtres. Les suites de l'opé-

ration furent très favorables. Donc intervention motivée du fait d'une lithiase mal tolérée et infectée.

La splénomégalie, par sa constance aussi bien que par son degré, est un des symptômes les plus caractéristiques. Mais souvent elle est plus qu'un symptôme et devient une cause d'accidents ou même de danger. C'est qu'en effet, l'hypertrophie de la rate varie d'un jour à l'autre, par poussées congestives douloureuses et accompagnées d'une recrudescence de l'urobilinurie et de l'ictère. Ces poussées congestives, probablement avec périsplénite, peuvent prendre une intensité telles qu'elles deviennent un danger des plus graves et immédiats, *véritables accidents d'hypersplénie congestive et douloureuse.*

CONSIDÉRATIONS ÉTIOLOGIQUES ET MODE D'HÉRÉDITÉ

La question de l'origine de ces ictères hémolytiques familiaux et congénitaux est encore bien obscure, mais deux grands facteurs entrent facilement en ligne de compte : ce sont *l'hérédo-syphilis et la tuberculose*.

Déjà, en 1897, le Professeur Hayem, dans une de ses cliniques, montrait quatre malades atteints d'une infection constituée par un ictère chronique, de durée indéfinie, une anémie plus ou moins intense, une hypertrophie notable de la rate et légère du foie. Tous présentaient les grands stigmates de l'hérédo-syphilis et deux d'entre eux même avaient présenté des accidents ne laissant aucun doute sur leur origine. Un peu plus tard, Fournier plaida également l'origine hérédo-syphilitique de ces ictères. Puis vinrent la thèse de Huber (1913-1914) et les travaux de Chauffard pour défendre la même opinion. Depuis, la question est encore en suspens, et à côté de ses défenseurs, la théorie hérédo-syphilitique a trouvé de nombreux adversaires.

Quels sont donc les arguments apportés en faveur de cette hypothèse?

1° C'est, d'abord, la fréquence de la positivité de la réaction de Wassermann chez certains malades, déjà suspects d'hérédo-syphilis, de par les stigmates qu'ils présentent, infantilisme, surdi-mutité, ~~oxy~~céphalie. L'ob-

servation de Fournier et Joltrain est assez probante à cet égard. Il s'agissait d'un malade porteur d'ulcérations spécifiques datant de plusieurs années et récidivantes, guérissant par le traitement mercuriel. Et comme stigmates, il présentait, en outre, nettement une voûte palatine en plein cintre, un maxillaire inférieur dépourvu de dents depuis l'âge de 18 ans, et un ensemble de stigmates oculaires, reliquat d'une chorio-rétinite centrale diffuse. En même temps, l'examen de ce malade révélait un ictère hémolytique congénital, avec ictère, splénomégalie énorme, syndrome sanguin typique. (V. obs.) Nous avons également rapporté une observation de Huber, où l'origine spécifique de la maladie semble à peu près indiscutable;

2° Il est à remarquer, d'autre part, qu'assez fréquemment la réaction de Wassermann se montre positive en période de déglobulisation (Obs.) pour devenir négative par la suite. Ce fait ne correspondrait-il pas à une activité passagère de la syphilis?

3° On sait également que l'origine spécifique du rétrécissement mitral a été bien souvent discutée. Or, il est fréquent d'observer chez certains malades la comittance des deux affections, rétrécissement mitral sans rhumatisme préalable et ictère hémolytique congénital;

4° Le fait le plus important qui milite en faveur de l'origine spécifique de ces ictères est donné par Huber. C'est l'apparition de réactions sanguines importantes déterminées par une médication spécifique : le néo-salvarsan. Ces réactions consistent en une exagération de la fragilité globulaire, augmentation de l'ictère, crises

passagères d'hypersplénie douloureuse, avec ou sans apparition d'une isolysine dans le sérum sanguin. Cet ensemble de faits mérite qu'on le rapproche de réactions obtenues par réactivation thérapeutique des lésions spécifiques, elles peuvent être comparées à une réaction d' « Herxheimer splénique ».

Tels sont les arguments apportés en faveur de l'origine spécifique. De nombreux auteurs se sont élevés contre et s'étonnent en particulier du peu de fréquence de la positivité du Wasserman. Sur près de trois cents observations, en effet, rapportées dans la littérature et touchant l'ictère hémolytique congénital, il y en a à peine vingt-cinq ou trente qui ne laissent pas de doute sur leur origine spécifique.

Mais ne peut-on pas estimer qu'à un moment donné le stigmate hématologique se trouve fixé et qu'il se transmet indépendamment de l'hérédo-syphilis. Le Wassermann peut alors faire défaut à ce moment-là, les lésions spécifiques peuvent être absentes en apparence, et le syndrome se présente alors comme une affection cryptogénétique, sans trahir l'origine causale. Seul le caractère familial révélerait alors la transmissibilité, qui est peut-être le propre de la syphilis; et ce serait donc encore surtout à l'hérédo-syphilis qu'il faudrait penser quand le syndrome est héréditaire et familial.

On ne peut, d'autre part, méconnaître les faits et les arguments qui prouveraient la dualité étiologique de l'ictère hémolytique familial; des faits très précis militent, en effet, en faveur de la *tuberculose*.

C'est Landouzy qui, en 1910, souleva le premier cette

hypothèse. Il présenta dans une communication à l'Académie de médecine un cas d'ictère hémolytique évoluant au cours d'une tuberculose et souleva ainsi l'hypothèse de l'origine bacillaire de certains syndromes hémolytiques. L'auteur admet que le B. K. produit une hémolyse qui, se fixant sur le globule rouge, en diminue la résistance.

Plusieurs cas de ce genre ont été rapportés, ceux de Sabrasez, Dubourg, Faginoli.

Mais L. Bernard et Cain estiment qu'il ne s'agirait, en réalité, que de deux processus évoluant parallèlement, l'un tuberculeux, l'autre hémolytique, n'ayant de commun que leur coexistence ou s'aggravant l'un l'autre.

Cependant, en 1914, Chauffard rapporta une observation très intéressante en faveur de la bacillose. Il s'agissait d'un jeune homme de 20 ans, sans signes d'hérédo-syphilis et Wassermann négatif. Pas de signes actuels de tuberculose; mais le malade, dans l'enfance, avait été soigné pour une péritonite tuberculeuse. On fit une intra-dermo-réaction à la tuberculine et dès le lendemain, des accidents sérieux apparurent : énorme nodule de réaction dermique et sous-dermique, augmentation considérable de la rate qui double de volume, déglobulisation aiguë avec augmentation de la fragilité globulaire, élévation du nombre des hématies granuleuses à 30 %. Le tout évolua en huit jours, comme une véritable maladie expérimentale, l'ictère diminua, puis la rate reprit son volume primitif.

On pourrait donc admettre, étant donné la sidérose splénique si fréquemment reconnue à l'autopsie des tuberculeux, que les tuberculeux font dans leur rate une

destruction globulaire pathologique, et si cette destruction vient à s'exagérer, le syndrome hémolytique se trouve de la sorte réalisé.

En tout cas, il est difficile, en présence de faits de ce genre, de ne pas attribuer à la tuberculose un rôle véritablement pathogène, et pour des raisons tout à fait comparables à celles que l'on peut invoquer en faveur de la syphilis. Ainsi se vérifieraient une fois de plus sur ce terrain si spécial de l'ictère hémolytique congénital, les singulières affinités qui associent les deux grandes infections chroniques, tuberculose et syphilis, et leur font jouer un rôle de plus en plus important dans la pathologie.

Dans les deux groupes de faits, les réactions provoquées par le néo-salvarsan ou la tuberculine aboutissent à un même résultat pratique; elles décèlent les localisations viscérales de l'infection et dans les deux cas, c'est le même organe, la rate, qui répond à la sollicitation toxinique.

Il faut donc considérer l'ictère hémolytique congénital et familial non plus comme une maladie autonome, mais plutôt comme un syndrome clinique pouvant relever de plusieurs déterminismes dont deux ou moins sont connus : l'hérédo-syphilis et la tuberculose.

Mais il est évident qu'il ne s'agirait pas de toutes les syphilis et de toutes les tuberculoses; on ne peut qu'être frappé, en effet, de la bénignité clinique des deux affections causales, de leur état apparent de virulence atténuée. On ne saurait les comparer avec les formes actives et virulentes de la syphilis et de la tuberculose.

Ainsi, syphilis et tuberculose, suivant leur stade évo-

lutif et leur degré de virulence, provoquent des réactions sanguines de même ordre et l'ictère hémolytique congénital paraît correspondre à des nocivités toxi-infectieuses très atténuées.

A défaut d'étiologie évidente, ne pourrait-on pas, du moins, espérer découvrir à la base des ictères hémolytiques congénitaux, un mécanisme *pathogénique* certain ? Mais, sur ce terrain non plus, l'accord n'est pas fait et les opinions divergent. Deux thèses sont encore en présence; nous mentionnons seulement la théorie hépatique de Hayem qui est aujourd'hui complètement abandonnée, dans laquelle la fragilité globulaire n'est qu'accessoire et inconstante, et la splénomégalie toujours secondaire.

Widal et ses élèves ont, à leur tour, repris ce dernier point de vue, pour défendre la théorie hématogène. Il s'agirait, d'après ces auteurs, « d'une dystrophie native des hématies, d'une sorte de stigmate de dégénérescence hématique, transmissible héréditairement ».

En face de cette théorie, se classe la théorie splénogène, bien plus séduisante, émise par Minkowski lui-même. Sans doute, le rôle de la rate a été diversement interprété : pour les uns, elle modifie les globules rouges à leur passage dans la pulpe; pour d'autres, elle secrète une hémolysine, substance destructrice de globules rouges; pour d'autres enfin, elle trouble l'activité médullaire qui produit des hématies fragilisées et imparfaites. Aucune des recherches entreprises n'est venue prouver, d'une façon absolue et irréfutable les propriétés hémolytiques de la rate. De toutes ces discussions, n'est point née la lumière; la pathogénie n'est pas élucidée; il

semble cependant qu'en nous plaçant sur le terrain purement clinique, le phénomène primordial et constant demeure la splénomégalie.

D'autre part, ces variations parallèles à l'altération de l'état général, aux modifications de l'anémie et à la résistance globulaire, enfin le résultat favorable qu'apporte un traitement s'adressant directement à la rate, la splénectomie, font croire à la splénohémolyse.

Comment donc est-il possible que cette affection se transmette de génération en génération, *quel est son mode d'hérédité*? C'est là encore un problème bien difficilement soluble; trop peu d'observations portant sur les cas familiaux en permettent l'étude.

Cependant, Plate, dès 1913 (Leipzig), en se basant sur l'arbre généalogique d'une observation de cinq cas familiaux, essayait d'en donner les lois, et ces lois sont basées sur la *théorie mendélienne*. Il en serait de même de la maladie hémolytique familiale que des autres affections transmises par hérédité, telles que la chorée de Huntington, elle serait héritée comme une qualité dominante.

Et si l'on examine les cas de Meulengratch, trente-trois sur huit familles, cette opinion semble renforcée : la maladie est toujours héritée de malade à malade; les individus non touchés ont toujours produit des individus bien portants. Il existe donc le critérium essentiel pour affirmer la qualité dominante. Ce serait donc une maladie transmise directement de malade à malade; un malade engendrant un malade, un sain engendrant un sain.

Et comme la maladie est très rare, et qu'un individu

malade provient rarement de l'accouplement de deux malades, mais surtout de l'accouplement d'un malade et d'un bien portant, on doit considérer que les malades sont des hétérozygotes.

Donc, la progression de la maladie, pourvu que les malades s'accouplent de nouveau avec des individus sains, se fait suivant la formule $ab \times bb$, et l'on peut avoir, de ce fait, soit ab , soit bb ; donc, chaque fois que la maladie est dominante, on a environ 50 % de bien portants et 50 % de malades.

De plus, dans cette maladie, on ne trouve pas de prédominance sur un sexe ou sur l'autre. Griffin, dans une statistique, donne sur 100 cas 55 hommes et 45 femmes.

Enfin, quand l'individu est guéri par splénectomie, il peut reproduire et donner la maladie aux enfants. L'hérédité n'est pas influencée par le traitement, car ce qui est malade, ce sont les cellules génitales, qui ne peuvent être modifiées par le traitement.

En conclusion, *la maladie paraît se propager par qualité dominante, de la même façon que toutes les autres maladies héréditaires. Et si cette hypothèse est exacte, la maladie doit se retrouver en moyenne dans la moitié des enfants du malade, l'autre moitié restant bien portante et donnant une progéniture bien portante.*

TRAITEMENT

De nombreuses méthodes thérapeutiques ont pu être préconisées, mais bien souvent notre ignorance étiologique au sujet des splénomégalias hémolytiques familiales ne nous a pas permis de recourir à une médication spécifique.

Sans doute, *le traitement antisyphilitique*, établi sur la fréquence de l'hérédo-syphilis, a valu parfois des améliorations, et nous avons cité, dans ce sens, l'observation de Fournier et Joltrain, observation indiscutable d'hérédo-syphilis. Le traitement mercuriel a bien guéri les ulcérations gommeuses des jambes, et, par lui, la splénomégalie a pu être réduite en partie, mais aucune modification n'a été apportée dans le taux de la fragilité globulaire. Cette opinion sur l'inefficacité du traitement antisyphilitique est bien celle en outre du Professeur Chauffard et J. Huber (1913), qui ont signalé des améliorations, mais jamais de guérisons.

Par la suite, on s'est borné simplement à un traitement général qui n'avait pour but que de lutter contre l'anémie, et l'on a utilisé *le fer* sous forme de *protoxalate* à la dose de 0 gr. 20 à 0 gr. 30 par jour. L'observation de Debré confirme cette opinion; chez un enfant de 12 ans, on vit l'anémie s'améliorer progressivement.

Le 18 décembre, l'anémie est à	900.000 G. R.
Le 22 — — —	1.950.000 —
Le 24 — — —	2.380.000 —
Le 10 janvier — — —	3.800.000 —

C'est là le traitement de base que Chauffard préconisa le premier, en l'associant à la cure d'altitude.

La cholestérine a été employée surtout dans les formes accompagnées d'hypocholestérinémie, et Oulmont et Boidin (1912), J. Parisot et L. Heuilly (1913), s'appuyant sur l'hypocholestérinémie de ces malades et sur l'augmentation de la résistance globulaire, après l'administration de la cholestérine ont obtenu des améliorations; mais ces améliorations n'ont jamais été que passagères, et les cas sont nombreux où la cholestérine a été employée sans résultat.

On a utilisé *l'opothérapie* sous des formes variées, surtout médullaire ou sanguine, mais sans plus de succès.

Finalement, la seule méthode active préconisée fut la *radiothérapie*. J. Parisot et Heuilly (1913) rapportent deux succès de la radiothérapie; dans un cas, avant tout traitement, l'anémie était à 2.900.000 G. R., la rate perceptible sur trois travers de doigts, la résistance globulaire fortement diminuée (H^1 à 68, H^3 à 48). Le traitement par les rayons eut pour premier effet de provoquer un hyperfonctionnement de la rate; les auteurs observèrent une augmentation notable du volume de l'organe (cinq travers de doigts), une importante destruction des globules rouges (2.000.000 G. R.), l'urobiline et l'ictère augmentant parallèlement. Puis, peu à peu, ces

manifestations défavorables firent place à des modifications très nettes et favorables de l'état hématologique et de l'état splénique. Après huit mois de traitement, la rate, encore perceptible, était très réduite, l'anémie était à 4.300.000, l'hémolyse commencée à 48 était complète à 32. Malheureusement, les auteurs ne donnent pas plus de précisions thérapeutiques : exposition aux R. X. deux fois par semaine, à raison de cinq minutes par séance, mais sans indiquer la quantité de rayons utilisés.

De nombreux auteurs signalent également des cas favorables. *Pouymayou* (1922), dans une thèse de Montpellier, rapporte l'histoire d'une jeune fille de seize ans dont la rate diminua progressivement après onze séances de radiothérapie et dont l'anémie s'améliora avec rapidité. Onze mois plus tard, il persistait une amélioration de l'état général et une augmentation de poids de cinq kilos.

En Italie, *Jona* (1916) rapporte des faits semblables guéris depuis plus de trois ans. Mais si ces constatations sont favorables, elles restent malheureusement isolées.

Dans de nombreux cas, la radiothérapie est restée sans influence. Certains auteurs la considèrent même comme nuisible. Exemple, *Barjon et Garnier* (1914) qui, après radiothérapie, voient la rate augmenter de volume, l'anémie et la fragilité globulaire s'accroître, *Morison* (1914) qui n'obtient rien chez une fillette de 14 ans, *Mosse* (1914) qui fit dans un cas 50 irradiations correspondant à 800 minutes, sans observer une influence quelconque.

La radiation splénique a donc soulevé de nombreuses discussions. Action nettement favorable pour les uns,

action nulle et même nuisible pour les autres. En réalité, *il semble bien que la radiothérapie soit une arme à double tranchant, dont les effets peuvent très aisément dépasser les limites de toute prévision.* Et si on est amené à l'utiliser, il faut, en tout cas, le faire avec circonspection en utilisant de faibles doses et encore temporairement. Il faut surveiller l'hypertrophie splénique et l'état général; il faut également faire intervenir un coefficient de réceptivité individuelle. C'est, de toute façon, une affaire de tâtonnement qui nécessite une grande habitude, certains malades étant très sensibles à l'action de la radiothérapie splénique.

Il faut donc reconnaître que seul de tous les traitements proposés, *la splénectomie* donne des résultats constants, complets et décisifs. Elle fut préconisée en 1907 par Vaquez et Giroux, mais le malade ainsi opéré mourut en 48 heures. En 1911, Michelli signale la première guérison et depuis de nombreux cas ont été publiés où les résultats obtenus ont été des plus favorables.

Quelles sont donc les indications de la splénectomie?

1° *La déglobulisation progressive.* — C'est elle qui dicta l'attitude dans plusieurs faits classiques. On assiste à une anémie de plus en plus marquée, la fatigue, de ce fait, augmente et le rendement à la vie diminue d'une façon lente. C'est le cas pour le malade de Chabrol et Bénard dont le nombre des hématies était tombé en quelques semaines à près d'un million.

2° *L'importance de l'ictère.* — C'est là sûrement une indication très importante de la splénectomie chez la femme. Certaines malades acceptent la splénectomie dans l'unique but de faire disparaître leur jaunisse.

Comme l'ictère est le symptôme qui disparaît le plus facilement et le plus complètement la splénectomie est, dans ce but, parfaitement légitime.

3° *La fréquence et l'intensité des crises douloureuses hépatiques.* — Ces crises sont provoquées par l'élimination des calculs ou débris pigmentaires. Cette lithiasie pigmentaire est en effet fréquente. Chauffard la signale six fois sur onze observations. Mayo (1919) enregistre la lithiasie biliaire dans 60 % des cas; notre malade, Mme S..., est entrée dans le service bien plus pour des crises douloureuses de ce genre que pour sa fatigue et sa pâleur; et sa mère nous a signalé les mêmes phénomènes douloureux étagés sur toute son existence. La splénectomie peut avoir pour but la disparition de ces accidents hépatiques.

4° *Les poussées douloureuses spléniques.* — Le Professeur Chauffard a insisté sur l'importance de ces crises spléniques. Il a rapporté l'histoire d'un sujet qui, à 24 ans, présenta brusquement des douleurs très violentes dans l'hypocondre gauche avec mauvais état général et anurie presque complète; température à 38°. Ultérieurement se produisirent des crises vésiculaires. Elles nécessitèrent une intervention du Professeur Gosset qui retira de la vésicule 32 calculs de la grosseur d'un pois ou d'une noisette, dans une bile épaisse et noire. Le Professeur Fiessinger signale, de son côté, qu'un de ses malades souffrait tellement d'une crise congestive splénique que, pendant quelques heures, il craignit un éclatement de sa rate. Ces crises congestives peuvent forcer la main et conduire à l'opération.

5° Enfin, il semble bien que l'on doive donner raison à

Eppinger quand il préconise la splénectomie comme traitement des *ulcérations des membres inférieurs*. Nous avons vu que son malade, porteur d'ulcères inguérissables et sur lesquels tous les traitements avaient échoué, fut très vite et définitivement guéri à la suite de l'intervention. La disparition des ulcères précéda même toute autre amélioration.

Tous ces faits sont donc absolument convaincants au sujet de l'utilité et de l'efficacité de la splénectomie. Bien pratiquée, elle n'est certes pas sans danger, mais seule capable de donner une véritable guérison de l'anémie, de l'ictère, des ulcérations et des crises douloureuses biliaires ou spléniques. *Quels sont donc les résultats obtenus?*

Les résultats cliniques sont surprenants. Ils se produisent très vite après l'opération, souvent en quelques heures, toujours en quelques jours.

L'ictère disparaît rapidement, le plus souvent en 4 à 8 jours; parfois même le lendemain de l'opération, comme dans un cas de Chauffard, l'ictère a complètement disparu. Cette disparition de l'ictère semble définitive; dans un cas de Pietra et Bozzolo, la guérison se maintenait 13 ans après la splénectomie.

En même temps, les crises vésiculaires disparaissent. Tous les cas que nous avons observés dans la littérature ont été ainsi améliorés. Une seule observation de Pollitzer, en 1913, signale que chez une fillette, malgré la disparition de l'ictère en trois jours, les coliques hépatiques persistèrent avec la même importance et la même fréquence.

L'état général est également très vite amélioré, et il

ne s'agit pas seulement d'une simple reprise du poids et des forces. Chez les enfants surtout, on assiste à une véritable poussée de croissance et au développement physique et intellectuel. On peut observer la disparition de certains troubles trophiques, alors qu'au contraire les caractères sexuels se complètent. Chez une malade de Mayer, on vit, à l'âge de 20 ans, et six mois après l'intervention, apparaître les premières règles, et les seins se développèrent.

L'anémie est également améliorée d'une façon rapide. Nous avons rapporté sur ce point des observations absolument convaincantes. Exemple, cette malade de Doll, en période de grossesse, qui présentait 555.000 érythrocytes, et un état général de plus en plus grave; on pratiqua la splénectomie et, dix jours après l'intervention, le chiffre des globules rouges était de 1.620.000. Trois mois après, l'accouchement se passait normalement. Chez les enfants, la reprise globulaire est également très rapide; Hittmair rapporte le cas d'un enfant très anémié qui présentait 770.000 globules rouges. On pratiqua la splénectomie, puis le lendemain une transfusion et deux semaines après, on comptait 3.770.000 globules rouges.

Le pourcentage d'hémoglobine subit de la même façon une augmentation, mais moins marquée que celle des globules rouges. Si bien que dans cette récupération la valeur globulaire reste notablement plus basse. Un exemple très démonstratif dans ce sens est donné par l'observation de C. Lemaire (1926), la valeur globulaire, élevée à 1.38 avant l'opération, descend à 0,50 vingt-trois jours après la splénectomie. Dans les mois ou les

années qui suivent, cette valeur globulaire s'élève lentement, pour atteindre un chiffre normal. De plus, C. Lemaire voit très notablement diminuer la poikilocytose, la polychromatophilie et l'anisocytose, mais ces altérations se retrouvent esquissées quatre mois après l'intervention.

De même, disparaissent les hématies granuleuses; dans un cas de Chauffard (1923), ces éléments qui étaient de 12 à 15 % avant la splénectomie, étaient absents du sang deux ans plus tard. Chez les enfants, Nobécourt fait avec son élève C. Lemaire une observation analogue; il signale une chute d'hématies granuleuses de 25 à 2 % en vingt-six jours après la splénectomie.

Cependant, il est un stigmate hématologique qui n'est que peu influencé par la splénectomie, c'est la fragilité globulaire. Si, dans quelques cas, on assiste, peu de temps après la splénectomie, à une élévation remarquable de la résistance maxima et minima (par exemple de 62-40 à 36-20, dans un cas de Nobel, ou de 74-42 à 56-32, dans un cas de Lemaire), le plus souvent les résultats sont moins nets et, dans la plupart des cas, plus lents. C'est ainsi que dans le cas de Chauffard suivi pendant deux ans, le début de l'hémolyse qui était à 76 avant la splénectomie, tomba à 65-58-56 dans les mois qui suivirent l'intervention; l'année suivante, on nota les chiffres 62-60 et, près de deux ans après l'intervention, elle était à 52. La fin de l'hémolyse, qui était de 44 avant la splénectomie, tomba, d'une manière générale, aux environs de 30, mais subit des oscillations importantes pendant la première année. La fragilité globulaire est donc très longue à s'effacer, ce qui se comprend parce que « la

splénectomie supprime la destruction globulaire, processus splénique, alors qu'elle n'atteint que secondairement, et d'une façon très tardive, la fragilité, processus médullaire » (Chauffard). Malgré cette fragilité globulaire persistante, l'état général est bon; l'anémie, l'ictère manquent parce que la rate ne peut exercer son action destructive sur les globules fragiles.

Il est intéressant, d'autre part, de pouvoir comparer l'action de la splénectomie sur différents membres d'une même famille. Konrad Mayer (1922) rapporte une très curieuse observation. Il s'agit de deux frères de 29 et 19 ans et d'une sœur de 20 ans. Tous trois, comme leur père et un oncle, étaient ictériques. Ils étaient chétifs et débiles au point de vue physique et intellectuel. Leurs rates dépassaient la ligne médiane. La splénectomie fut très bien supportée par eux trois; ils se levèrent quatorze jours après. L'ictère disparut en quatorze jours chez la jeune fille, en quatre semaines chez les garçons. Il y eut une reprise de poids de 30 livres chez la jeune fille, 20 livres chez le frère aîné et 18 chez le plus jeune. Enfin, Mayer constate qu'au point de vue fragilité globulaire, la résistance ne fut pas modifiée par l'intervention. Somme toute, sur les membres de la même famille, la splénectomie se comporte de la même façon.

Au total, ces résultats sont donc excellents, mais il ne faut pas en conclure que tous les malades doivent être traités chirurgicalement; dans bien des cas, en effet, les troubles fonctionnels sont trop légers pour qu'on soit autorisé à tenter une opération qui, malgré tout, comporte des risques de mortalité. Certes, dans les statistiques, il faut tenir compte essentiellement des techni-

ques, des époques, des circonstances et des opérateurs. Cependant, Chabrol et Bénard donnent une statistique de cinq cas mortels sur 60 interventions et Mayo donne le chiffre personnel de 4 morts sur 69 opérés; et, en tenant compte seulement du chiffre opératoire de ces dernières années, on arrive au résultat suivant : sur 137 opérés, 4 morts seulement, soit environ 3 pour 100 et le reste des guérisons. D'autre part, il faut savoir que cette mortalité est largement augmentée chez les enfants; C. Lemaire donne un chiffre de morts qui dépasse 11 %. Certes, la technique chirurgicale des ligatures du pédicule sur place avant l'exclusion constitue un grand progrès, mais la splénectomie reste une intervention délicate qui demande, pour avoir toutes les chances de réussir, une technique bien réglée. Il ne faut pas la considérer comme toujours facile. Il faut restreindre les indications opératoires aux cas seulement dans lesquels, du fait de l'anémie, des douleurs hépatiques et spléniques, plus que du fait de l'ictère, la capacité du travail du sujet se trouve fortement compromise. Brulé résume à ce sujet l'opinion générale en disant que la « splénectomie reste une opération sérieuse, qui doit être réservée aux cas graves, qui ne réagissent pas à d'autres médications ».

CONCLUSIONS

1° Il existe dans certaines familles une maladie héréditaire que l'on retrouve à divers échelons : dans certains cas, c'est un ictère hémolytique typique avec ictère, splénomégalie et syndrome sanguin ; *dans d'autres cas, c'est une splénomégalie sans ictère ou sans anémie.*

2° L'étude de ces familles montre que quand il existe à un échelon un ictère hémolytique héréditaire, on peut trouver dans ces mêmes familles, à un autre échelon, la même hérédité splénomégalyque, sans forcément trouver d'ictère, sans forcément trouver d'anémie et sans forcément trouver de stigmates sanguins, *si bien que le caractère familial se manifeste surtout sous la forme de la splénomégaly, à orientation variable et inconstante vers la fonction hémolytique de la rate. Ce qui est héréditaire, ce n'est pas la maladie, c'est la lésion*, notion très importante, qui semble bien prouver qu'il puisse exister des hérédités organiques sans qu'elles soient forcément fonctionnelles. Nous pensons, d'autre part, que l'attention doit s'attacher spécialement à la rate en ce qui concerne la pathogénie de la maladie.

Vu

Le Doyen :
BALTHAZAR

Le Président de Thèse :
N. FIESSINGER

Vu et permis d'imprimer

Le recteur de l'Académie de Paris :
CHARLETY

BIBLIOGRAPHIE

- ABRAMI. — Un cas d'ictère hémolytique congénital. *Soc. Méd. Hôp.*, 16 oct. 1908.
- ACHARD (Ch.), FOIX et SALIN. — L'origine des Hémolyses. *La Presse médicale*, 15 fév. 1913, p. 129-130.
- ARLOING (F.). — Modifications hématologiques après la splénectomie chez l'homme. *C. R. S. de la Société de Biol.*, 9 mars 1918, p. 269.
- AUBERTIN (Ch.). — Les indications médicales de la Splénectomie. *Le Journal médical français*, 15 juillet 1926, p. 255-265.
- Traitement par splénectomie et radiothérapie. *Année médicale pratique*, 8^e année, 1929, p. 419.
- BANTI (Guido). — Splénomégalie hémolytique anhémostatique; le rôle de la rate dans l'hémolyse. *Semaine médicale de Paris*, 1932, XXXIII, p. 313.
- Splénomégalie hémolytique, N° 23, 5 juin 1912, 265.
- BATY J.-M. — Un cas d'ictère hémolytique congénital avec seulement un haut pourcentage de réticulocytes. *Améric. Journ. méd.*, 5 avril 1930, p. 546-549.
- BAUDRY. — Contribution à l'étude de l'ictère hémolytique familial. *Thèse de Paris*, 1926.
- BEUTLER. — Crises hémolytiques simultanées dans une même famille comme premier symptôme d'un ictère hémolytique familial. *Deutsche Medizinische Woch.*, N° 15, II-IV, 1924.
- BRULÉ (M.). — Diagnostic clinique des ictères hémolytiques. *Le Journal médical français*, 1920, XI, p. 453-460.
- Ictères hémolytiques, maladies du foie et du pancréas. *Traité de Pathol. médic. et Thérap. appliquée*, Sergent, 1923.

- CAMPBELL (J. M. H.) et WARNER (E. C.). — The results of splenectomy for acholuric jaundice especially the changes in the fragility of the red blood Corpuscles. *Guy's Hosp. Rep. Lond.* 1925, p. 432-446.
- Quinze cas dans cinq générations. *Qual. Journ. of medec.*, avril 1926, p. 332.
- CAPELLO (O.). — Esplenectomia en las enamias chronicas; ictericas hemolyticas anemias perniciosas, enfer. de Banti. *Rev. Ass. Med. Argent.*, Buenos-Aires, 1915, p. 99-176.
- CHABROL (E.) et BÉNARD (H.). — Les données récentes sur la splénectomie dans l'ictère chronique splénomégalique et le syndrome de Banti. *Paris médical*, août 1918, XXIX, p. 165-171.
- CHABROL (E.) et MAXIMIN (M.). — A propos d'une observation de splénomégalie hémolyt. latente. *Bull. et mém. Soc. méd. Hôp. de Paris*, 3 juillet 1931.
- CHALIER (J.). — Les ictères hémolytiques. Thèse de Lyon, 1909-10.
- CHAUFFARD. — Pathogénie de l'ictère hémolytique congénital. *Semaine médicale*, janvier 1907, n° 3, p. 25. — *Semaine médicale*, janvier 1908. — *Annales de médecine*, t. I. n° 1, janvier 1914.
- Pronostic des ictères hémolytiques congénitaux. *Bulletin médical*, 25 déc. 1912. — *Livre Jubilaire de Richet*, 1912, p. 513.
- CHAUFFARD et N. FLESSINGER. — Ictère congénital hémolytique avec lésions globulaires. *Soc. Médic. des Hôp. de Paris*, 8 nov. 1907, p. 1169.
- Nouvelles recherches sur la genèse des hématies granuleuses. *Soc. biol.*, 14 déc. 1907, p. 672.
- CHAUFFARD et TROISIER. — Deux cas d'ictère hémolytique. *Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 30 oct. 1908, p. 411.
- Des rapports de certaines anémies splénomégaliques avec l'ictère hémolytique congénital. *Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 19 fév. 1909, p. 293.
- CHAUFFARD. — Evolut. hématologique d'un ictère hémolytique congénital guéri par la splénectomie. *Bull. et mém. Soc. méd. Hôp. de Paris*, 1925, p. 936-40.
- CHARRIER et DUBOURG. — Splénectomie pour ictère hémolytique congénital. *Bull. et mém., Soc. nat. de chirurgie*, 8 mars 1930, p. 298.

- COCKE (C.-H.). — Familial hemolytic jaundice or Banti's disease (probably of the third generation), a case report. *Trans. Amér. Climat. et clin. Assoc.* (Framingham), 1924, p. 308.
- Chronic familial hemolytic jaundice or Banti's disease. *Amér. Journ. of Med. Soc.* (Philadelphia), 1925, p. 195.
- DEBRÉ (R.) et LAMY (M.). — Sur une famille de sujets atteints d'ictère hémolytique congénital. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1926, 3^e série, p. 1023.
- DOLL. — Ictère hémolytique familial. Anémie hémolytique familiale. *Mitteilungen aus der Grenzgebieten der Medizin und chirurgie*, t. XL, 1927.
- EPPINGER (H.). — *Über schwer heilbare Fussgeschwüre bei hamolytischen Iktérus*. *Klin. wehnschr.* 9 : 10-12, 4 janvier 1930.
- FIESSINGER (N.). — La Splénectomie dans les ictères hémolytiques. *Congrès de médecine*, XIX^e session, Paris 1927.
- FIESSINGER et ABRAMI. — Des hématies à granulations. Procédés de coloration valeur sémiologique. *Revue de médecine*, 10 janvier 1909, N^o 1, p. 1.
- FOURNIER et JOLTRAIN. — Ictère hémolytique congénital d'origine hérédo-syphilitique. *Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 21 fév. 1913, p. 487.
- HARTMANN (H.). — La splénectomie dans les ictères hémolytiques splénomégaliqes. *Bull. Acad. Médec. Paris*, 1920, p. 599-602.
- HARVIER. — Maladie de Gaucher. *Soc. Méd. Hôpit. de Paris*, 1923, p. 87.
- HEILMANN (P.). — Beitrag zur pathologie des Kongenitalen hemolytischen Iktérus. *Beitr. z. Pathol. Anat.* (Jena), 1924, LXXIII, p. 493.
- HITTMAIR. — Icterus hæmolyticus bezm. familial. hamolytische Anamie mit besouderer Berücksichtigung der Blutgruppenvererbung. *Folia Hæmatol.*, août 1930.
- LECÈNE P. et DENIKER M. — Remarques sur certaines indications et sur la technique de la splenectomie. *Journal de Chirurgie*, mars 1924, p. 225-248.
- LEMAIRE A. — Un cas de splénomégalie hémolytique chez un syphilitique. *Bull. Acad. royale de méd. de Belgique*, Bruxelles, 1 1914, 4^e s., XXVIII, p. 370-387.
- HUBER. — Thèse de Paris 1913-14. Les Ictères Syphilitiques.

- LANDOUZY et GOUGEROT. — Un cas d'ictère hémolytique chez un tuberculeux. *Bull. Acad. méd. Paris*, 1910, II, p. 192-194.
- MAYER (K.). — Ueber Splenektomie bei Kongenitalem hereditären hämal. Ikterus. *Deutsche Zeitschrift, für Chirurgie*, CLXXI, f. 1 et II, juin 1922.
- MAYO (W.). — *The mortality and End Results of splenectomy.* *Amer. Journ. of the Med. Sciences*. March 1926, p. 323.
- MICHEL F. — Splénomégalie émolitique (Riforma méd. 45, 19 oct. 1929. Sang 4 = 54-69, 1930.
- MINKOWSKI. — Verhandlungen des Congresses für innere Medizin Wiesbaden 1900, p. 316.
- NORRIS et Mc. MILLAN. — Ictère hémolytique avec un report de 4 cas portant sur deux générations dans la même famille. *Bulle. Ayer Clin. labor. Peun. Hôpit.* (Philad.) 1924, p. 40.
- PARISOT J. et HEULLY L. — Le traitement des Ictères hémolytiques. *La Semaine Médicale*, n° 8, 19 janv. 1913. p. 85.
- PINARD. — Hépto splénomégalie familiale hérédosyphilitique. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1931, p. 1523.
- PERA C. — Un cas de esplenomegalia hemolitica con anemia de tipo pernicioso (*Rev. méd. de Barcelona*, 13 : 530, 533, juin 1930.
- REUTSCHEFF (A.). — Die WisHung der Splenektomie beim congenitalen and familiaras hæmolystischen Ikterus (Minkowski-Chauffard). *Berl.* 1821. P. Ebering 21. Roy 8°.
- SCHUPACH. — Ueber der chronischen hereditaren hæmolystischen Ikterus, *Ergebn. d.; inn. Med. w. Kinderh.*, 1924, p. 899.
- VAQUEZ et GIROUX. — Ictère chronique acholurique avec splénomégالية. Ses relations avec l'anémie hémolytique. *Bull. et mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 8 nov. 1907.
- WHIPPLE A. O. — Atypical hæmolytic anemia With splenomegaly in children. *Ann. Surg.* 88; 380-387, sept. 1928.
- WALT FOREST et DUTHOU. — Chronic hereditary and familia hæmolytic jaundice. *The journ. of the Ann. Med. Association* 1925, p. 1897.

